

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 – 2023

TOM 69 VOL. 69

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

1

ТОМ 69
2023

Problems in oncology / Voprosy onkologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



АННМО «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

БЕЛЯЕВ А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Арсеньев А.И., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Артемьева А.С., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Багненко С.С., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Новик А.В., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Новиков С.Н., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., академик НАНА, д.м.н., проф., Национальный центр онкологии, (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Анисимов В.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3683-861X

Берштейн Л.М., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5112

Важенин А.В., академик РАН, д.м.н., проф., Южно-Уральский государственный медицинский университет, (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кайдарова Д.Р., академик НАН РК, д.м.н., проф., Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Канаев С.В., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Кармазановский Г.Г., академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-9357-0998

Кудайбергенова И.О., д.м.н., проф., Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Аунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Лазарев А.Ф., д.м.н., проф., Алтайский государственный медицинский университет, (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/

Манукян Н.В., проф., Национальный центр онкологии имени В.А. Фанарджяна, (Ереван, Республика Армения)

Мерабишвили В.М., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии Минздрава РУз, (Ташкент, Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Поляков С.Л., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, (аг. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Семиглазов В.Ф., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Хасанов Р.Ш., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО, (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., Республиканский онкологический научный центр (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Багненко С.Ф., академик РАН, д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Барчук А.А., к.м.н., Европейский университет в Санкт-Петербурге, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Берлев И.В., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740

FOUNDER

The FSBI «NMRС of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

EDITOR-IN-CHIEF

BELYAEV A.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazova T.Yu., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691

SCIENTIFIC EDITORS

Arseniev A.I., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Bagnenko S.S., DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Novik A.V., PhD Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Novikov S.N., DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Academician of ANAS, DSc Med., Prof., National Center of Oncology, (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Anisimov V.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3683-861X

Berstein L.M., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5112

Vazhenin A.V., Academician of RAS, DSc Med., Prof., South Ural State Medical University, (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Kaidarova D.R., Academician of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology, (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Karmazanovsky G.G., Academician of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-9357-0998

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., Altai State Medical University, (Barnaul, Russia), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., National Center of Oncology named after V.A. Fanarjan, (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Trofimova T.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Khasanov R.Sh., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Kazan State Medical Academy, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Huseinzoda Z.H., DSc Med., National Cancer Research Center, (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Bagnenko S.F., Academician of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Balduева И.А., DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Barчук А.А., PhD Med., European University at St. Petersburg, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Berlev I.V., DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

- Бусько Е.А.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Владимирова Л.Ю.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044
- Гафтон Г.И.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201
- Гранов Д.А.**, академик РАН, д.м.н., проф., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Иванов С.А.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Имянитов Е.Н.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Каприн А.Д.**, академик РАН, академик PAO, проф., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Карачун А.М.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Кит О.И.**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Комаров Ю.И.**, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Крживицкий П.И.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Криворотко П.В.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Кулева С.А.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Левченко Е.В.**, чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Малец А.В.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Моисеенко В.М.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Петров С.Б.**, д.м.н., проф., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Прохоров Г.Г.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Проценко С.А.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5026-0009
- Раджабова З.А.-Г.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ратников В.А.**, д.м.н., проф., Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Решетов И.В.**, академик РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Рубцова Н.А.**, д.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Семиглазов В.В.**, д.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Солодкий В.А.**, академик РАН, проф., Российский научный центр рентгенорадиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Стилиди И.С.**, академик РАН, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493
- Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., Городской клинический онкологический диспансер, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ульрих Е.А.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- Филатова Л.В.**, д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582
- Хатьков И.Е.**, академик РАН, д.м.н., проф., Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731
- Чойнзонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665
- Busko E.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Vladimirova L.Yu.**, DSc Med., Prof., National Medical Research Centre for Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-4822-5044
- Gafton G.I.**, DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201
- Granov D.A.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Ivanov S.A.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb Medical Radiological Research Center, (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Imyanitov E.N.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Kaprin A.D.**, Academician of RAS, Academician of RAE, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Radiology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Karachun A.M.**, DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Kit O.I.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Centre for Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Komarov Yu.I.**, PhD Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Krzhivitskiy P.I.**, DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Krivorotko P.V.**, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Kuleva S.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Levchenko E.V.**, Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Malec A.V.**, DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Moiseenko V.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Omelyanovskiy V.V.**, DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., St. Petersburg State University, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Prokhorov G.G.**, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Protsenko S.A.**, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5026-0009
- Radzhabova Z.A.-G.**, DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ratnikov V.A.**, DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408
- Reshetov I.V.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Rubtsova N.A.**, DSc Med., P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Semiglavov V.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Solodkiy V.A.**, Academician of RAS, Prof., Russian Scientific Centre of Radiology and Nuclear Medicine, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Stiliidi I.S.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493
- Topuzov E.E.**, DSc Med., Prof., St.-Petersburg City Oncology Clinic, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ulrikh E.A.**, DSc Med., Prof., Almazov National Medical Research Center, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- Filatova L.V.**, DSc Med., Assoc. Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582
- Khatkov I.E.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731
- Choyznovov E.L.**, Academician of RAS, DSc Med., Prof., Tomsk National Research Medical Center, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

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

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

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

Издатель — АНМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: anmo@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: 621. Тираж 120 экз.
Подписано в печать: 15.02.2023 г.
Дата выхода в свет: 28.02.2023 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://voprosyonkologii.ru>
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street
E-mail: journal@voprosyonkologii.ru
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Problems in Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: anmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office adress: 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: 621. The circulation is 120 copies
Signed to print: 15.02.2023
Published by: 28.02.2023

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Передовая статья

Editorial

Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е.,
Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л.,
Имянитов Е.Н.

Диагностика синдрома Линча у онкологических
пациентов: позиция Межрегиональной организации
молекулярных генетиков в онкологии и
онкогематологии

7 Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsauro G.A., Druy A.E.,
Olshanskaya Yu.V., Kekeeva T.V., Filipenko M.L.,
Imyanitov E.N.

Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the
position of the Interregional Organization of Molecular
Geneticists in Oncology and Oncohematology

Обзоры

Reviews

Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А.
Эволюционное развитие технологий лучевой
терапии местнораспространенного рака шейки
матки

Загоруйко В.А., Носов А.К., Князева М.С.,
Щекутеев Н.А., Малыгин А.Ю., Савкин Д.А.,
Проценко С.А.

Перспективы применения микроРНК (miR-371,
miR-302, miR-372, miR-367) в качестве биомаркера
у больных герминогенными опухолями

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: соматические и герминальные
мутации

Андреев Д.А., Завьялов А.А.

Статус низкой экспрессии HER2 инновационная
концепция в дифференцированном подходе к
выбору терапии пациентов с тройным негативным
раком молочной железы

Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М.,
Рябов А.Б., Каприн А.Д.

Терапия HER2-положительного РЖ – обзор
молекулярно-генетических особенностей
сигнального пути, результатов клинических
исследований

15 Solodkiy V.A., Titova V.A., Panshin G.A.
Evolutionary development of radiotherapy
technologies in locally advanced cervical cancer

24 Zagoruiko V.A., Nosov A.K., Knyazeva M.S.,
Shchekuteev N.A., Malygin A.Yu., Savkin D.A.,
Protsenko S.A.

Prospects for the application of microRNAs
(miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as
biomarkers in patients with germ cell tumors

30 Kazubskaya T.P., Mekheda L.V., Trofimov E.I.,
Fomina L.Ya., Kharkevich G.Yu., Belysheva T.S.,
Kozlova V.M., Sorokina S.S., Fridman M.V.

Melanoma, molecular genetic aspects of
etiopathogenesis: somatic & germinal mutations

38 Andreev D.A., Zavyalov A.A.

Low levels of HER2 expression: new ideas
for differentiated strategies in the choice of treatment
for triple-negative breast cancers

45 Chayka A.V., Guskova M.S., Khomyakov V.M.,
Ryabov A.B., Kaprin A.D.

HER2-positive cancer therapy – review of clinical
findings and of molecular genetic features of the
signaling pathway

Статистика

Statistics

Мерабишвили В.М., Беляев А.М.

Состояние онкологической помощи в
России: однолетняя выживаемость больных
злокачественными новообразованиями и
летальность на первом году жизни по всем
локализациям опухолей. (Популяционное
исследование на уровне федерального округа)

55 Merabishvili V.M., Belyaev A.M.
The state of cancer care in Russia: one-year survival
rate of patients with malignant neoplasms and first-
year mortality rate for cancer of any site. (Population
study at the federal district level)

Оригинальные статьи

Original research

Экспериментальные исследования

Experimental research

Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю.,
Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В.,
Бабиева С.М., Бакулина С.М., Маслов А.А.,
Шатова Ю.С., Новикова И.А., Кит О.И.

3D печать модели опухолевого роста РМЖ

67 Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O.,
Vashchenko L.N., Ausheva T.V., Babieva S.M.,
Bakulina S.M., Maslov A.A., Shatova Yu.S.,
Novikova I.A., Kit O.I.

3D bioprinting of a breast tumor model

<p style="text-align: center;">Оригинальные статьи Клинические исследования</p>		<p style="text-align: center;">Original research Clinical research</p>
<p>Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Бизин И.В., Имянитов Е.Н. Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неoadъювантную терапию</p>	74	<p><i>Sokolenko A.P., Ivantsov A.O., Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Bizin I.V., Imyanitov E.N.</i> Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular profiles and neoadjuvant therapy outcome</p>
<p>Тимофеев И.В., Зуков Р.А., Петкау В.В., Гамаюнов С.В., Плохотенко И.В., Киселев Н.М., Утяшев И.А., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Стаценко Г.Б., Владимировна Л.Ю. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование</p>	82	<p><i>Tsimafeyev I.V., Zukov R.A., Petkau V.V., Gamayunov S.V., Plokhotenko I.V., Kiselev N.M., Utyashev I.A., Gordon K.B., Gulidov I.A., Statsenko G.B., Vladimirova L.Yu.</i> Overall survival of patients with metastatic esophageal cancer: Russian multicenter registry study</p>
<p>Холопов Д.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Нарвская О.В., Толузов Э.Э. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций</p>	89	<p><i>Kholopov D.V., Vyazovaya A.A., Lyalina L.V., Alekseeva D.A., Molchanov S.V., Narvskaya O.V., Topuzov E.E.</i> Human papillomavirus in malignant neoplasms of different localizations</p>
<p>Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы</p>	95	<p><i>Chumachenko I.S., Murashko R.A., Keshabyan A.A., Krivorotko P.V., Novikov S.N.</i> Intraoperative radiation therapy for the combined treatment of breast cancer</p>
<p>Важенин А.В., Циринг Д.А., Пахомова Я.Н., Пономарева И.В., Миронченко М.Н., Кузнецова А.И. Психологические факторы позднего обращения женщин с заболеванием раком молочной железы за специализированной медицинской помощью</p>	102	<p><i>Vazhenin A.V., Tsiring D.A., Pakhomova Ya.N., Ponomareva I.V., Mironchenko M.N., Kuznetsova A.I.</i> Psychological factors in late referral of women with breast cancer for specialized medical care</p>
<p>Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С., Крутов А.А., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Особенности сексуальности женщин после лечения рака молочной железы</p>	108	<p><i>Kondrateva K.O., Semiglazova T.Yu., Kasparov B.S., Krutov A.A., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F.</i> Women's sexuality after breast cancer treatment</p>
<p>Опыт работы онкологических учреждений</p>		<p>Practices of oncological institutions</p>
<p>Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С. Успехи детской онкологии в Азербайджане</p>	115	<p><i>Aliyev J.A., Ismail-zade R.S.</i> Achievements of pediatric oncology in Azerbaijan</p>
<p>Мухсинзода Н.А., Умарова С.Г. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан</p>	121	<p><i>Muhsinzoda N.A., Umarova S.G.</i> Prevalence of precancerous lesions and cancers based on results of visual inspection of the cervix in the Republic of Tajikistan</p>
<p>Клинический случай</p>		<p>Case description</p>
<p>Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Лепилина О.Г., Макеенкова Т.С., Татаренко М.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторное облучение локального рецидива рака полости носа с применением протонной терапии</p>	127	<p><i>Smyk D.I., Gulidov I.A., Gordon K.B., Lepilina O.G., Makeenkova T.S., Tatarenko M.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.</i> Reirradiation using proton therapy for the local recurrence of nasal cavity cancer</p>
<p>Филоненко Д.А., Белогурова А.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Фокин И.А., Жукова Л.Г. Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения</p>	135	<p><i>Filonenko D.A., Belogurova A.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Fokin I.A., Zhukova L.G.</i> Alpelisib Efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases</p>
<p>Мустьяцэ В.Г. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы</p>	143	<p><i>Musteata V.G.</i> BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review</p>
<p>Библиографический указатель статей, опубликованных в 2022 году</p>	149	<p>Bibliographic index of articles published in 2022</p>
<p>Именной указатель</p>	155	<p>Nominal index</p>
<p>Правила для авторов</p>	160	<p>Rules for authors</p>

*А.С. Цуканов¹, И.А. Демидова², Г.А. Цаур³, А.Е. Друй⁴, Ю.В. Ольшанская⁴, Т.В. Кекеева⁵,
М.Л. Филипенко⁶, Е.Н. Имянитов⁷*

Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁵ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

⁶ФГБУН ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Синдром Линча – один из наиболее распространённых наследственных онкологических синдромов, причиной которого являются патогенные варианты в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Наиболее часто данное заболевание проявляется карциномами толстой кишки и/или эндометрия, хотя несколько реже могут наблюдаться злокачественные поражения целого спектра органов. В условиях повседневной клинической практики основную массу пациентов, направляемых на диагностику синдрома Линча, составляют больные колоректальным раком, при этом их отличительными клиническими особенностями являются молодой возраст и/или наличие семейного онкологического анамнеза. Опухоли, ассоциированные с синдромом Линча, характеризуются микросателлитной нестабильностью (*microsatellite instability*, MSI). Данный тест используется в качестве критерия отбора пациентов и может выполняться как при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР), так и с использованием иммуногистохимического анализа. В случае обнаружения микросателлитной нестабильности ДНК, полученная из лимфоцитов пациента, подвергается анализу нуклеотидной последовательности перечисленных выше генов. Постановка диагноза синдрома Линча позволяет значительно модифицировать тактику лечения онкологического больного. Ранняя диагностика рака у здоровых носителей патогенных вариантов в генах синдрома Линча отличается исключительной клинической эффективностью.

Ключевые слова: наследственный рак; мутации; колоректальный рак; синдром Линча; микросателлитная нестабильность; диагностика

Для цитирования: Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е., Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л., Имянитов Е.Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):7-14. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14

Клиническая картина синдрома Линча

Синдром Линча – генетическое заболевание с аутомно-доминантным типом наследования, обуславливающее высокий риск развития рака толстой кишки, эндометрия и, в меньшей степени, некоторых других органов. Причиной развития опухолей является нарушение функционирования системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (*mismatch repair*, MMR) в одной из клеток органа-мишени, что приводит к накоплению мутаций в онкогенах и генах-супрессорах и злокачественной трансформации.

Первую семью с большим количеством случаев колоректального рака, карцином желудка и других опухолей в 1913 г. описал Aldred S. Warthin, однако после его смерти исследование данной семьи прекратилось [1]. Повторное открытие синдрома состоялось в 1966 г., когда Henry T. Lynch представил 2 семьи со случаями преимущественно рака толстой кишки [2]. Изначально Линч назвал синдром *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC), однако впоследствии выяснилось, что полипы при этом заболевании все-таки могут развиваться. Примечательно, что если в случае спорадического рака время от появления полипа до его злокачественной трансформации составляет около 10-15 лет, то при синдроме Линча рак развивается примерно за

35 месяцев [3, 4]. Морфологически опухоли пациентов с синдромом Линча довольно часто представлены слизистыми или низкодифференцированными карциномами [5, 6].

У носителей патогенных вариантов в генах *MLH1* и *MSH2* существенно повышены риски развития рака толстой кишки (до 80%), эндометрия (до 71%), органов мочевыделительной системы (до 25%), яичников (до 22%), тонкой кишки (до 12%) и др. [6]. Существуют и некоторые популяционные особенности: так в России при данной нозологии довольно часто встречается рак желудка, случаи которого относительно редки в США [6, 7]. Крайне важно отметить, что развитие злокачественных новообразований у пациентов с синдромом Линча зачастую происходит в возрасте до 45-50 лет, т.е. существенно раньше, чем в общей популяции. Показатели пенетрантности (индивидуальные риски заболевания) в несколько раз ниже для генов *MSH6* и *PMS2*, при этом спектр ассоциированных опухолей ограничивается преимущественно карциномами гастроинтестинального тракта и эндометрия [7, 8].

Генетические изменения при синдроме Линча

Наиболее частой причиной синдрома Линча является присутствие патогенного варианта в одном из 4 генов системы MMR: *MLH1* (mutL homolog 1), *MSH2* (mutS homolog 2), *MSH6* (mutS homolog 6) или *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2). Еще одним геном, патогенные варианты в котором приводят к развитию синдрома Линча, является ген *EPCAM* (epithelial cellular adhesion molecule). Интересным представляется тот факт, что данный ген не является непосредственным участником системы MMR, однако он располагается на хромосоме рядом с геном *MSH2*. Крупные делеции 3-концевых последовательностей гена *EPCAM* могут вызывать гиперметилирование прилегающего промотора *MSH2*, что также проявляется как синдром Линча [9].

Система MMR исправляет ошибки, которые возникают из-за появления некоплементарных оснований при удвоении цепи ДНК. Данная система поддерживает целостность генома и препятствует появлению соматических мутаций [10-12]. Поскольку фактически все гены системы MMR являются генами-супрессорами опухолей, то для развития злокачественного новообразования в клетках органа-мишени должен произойти «второй удар» – соматическая инактивация оставшегося аллеля вовлеченного гена. Опухоли, которые возникают у пациентов с нарушением работы системы MMR, характеризу-

ются наличием феномена микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI). MSI проявляется множественными мутациями в т. н. микросателлитах – участках ДНК, состоящих из повторяющихся элементов (от 1 до 6 нуклеотидов). Микросателлитная нестабильность встречается в различных солидных опухолях, она может быть вызвана как наследственными, так и соматическими изменениями в генах MMR [13]. Опухоли с MSI характеризуются огромной мутационной нагрузкой, в среднем более чем в 20 раз превышающей таковую в опухолях без MSI [14, 15]. Это влечет за собой появление большого количества опухолевых неоантигенов (аминокислотных последовательностей, которые не встречаются в норме и таким образом могут распознаваться иммунной системой), что, в свою очередь, обуславливает крайне высокую эффективность иммунотерапии [15].

Диагностика синдрома Линча

Поскольку синдром Линча вызывает лишь 3% от всех случаев колоректального рака и рака эндометрия, на протяжении последних 30 лет разрабатывались различные рекомендации по отбору пациентов для ДНК-анализа на предмет носительства патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Первоначально использовались т. н. Амстердамские критерии (версии I и II), которые учитывали исключительно клинические признаки: молодой возраст на момент диагноза заболевания и/или наличие нескольких случаев Линч-ассоциированных опухолей в пределах родословной [16].

Разработанные позже правила Bethesda [16, 17] предлагают выполнять исследование микросателлитной нестабильности у пациентов с колоректальным раком, если наблюдается соответствие хотя бы одному из следующих критериев:

- возраст до 50 лет;
- синхронный или метасинхронный колоректальный рак или другая Линч-ассоциированная опухоль;
- характерная для MSI гистологическая картина опухоли (высокая лимфоцитарная инфильтрация, муцинозная или перстневидно-клеточная гистология, или медуллярный характер роста) у пациентов в возрасте до 60 лет;
- наличие Линч-ассоциированной опухоли у родственника первой линии в возрасте до 50 лет;
- два и более случаев колоректального рака у родственников первой и второй линии.

Критерии Bethesda подразумевают, что тестирование патогенных вариантов генов синдрома Линча будет выполняться только в случаях положительного MSI-теста, таким образом они

применяются для отбора пациентов на предварительный скрининг-тест. Российскими специалистами были разработаны собственные клинические критерии отбора пациентов с колоректальным раком на MSI-тестирование, которые в качестве минимального стандарта рекомендуют подозревать синдром Линча либо у пациентов очень молодого возраста (до 43 лет), либо при наличии ещё как минимум 2 опухолей любой локализации у самого больного, либо у его кровных родственников [7].

Следует понимать, что значительное увеличение доступности и достоверности MSI-тестирования, во многом обусловленное привлечением внимания к данной проблеме за счёт появления новых методов лекарственного лечения MSI-позитивных опухолей, заметно видоизменило подходы к диагностике синдрома Линча. В настоящее время многие рекомендации говорят о необходимости обследования на предмет MSI всех пациентов с колоректальным раком и раком эндометрия – этот подход получил название «универсального» тестирования [18]. Примечательно, что ряд специалистов предлагает проводить исследование генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* у всех без исключения пациентов с выявленной микросателлитной нестабильностью, при этом в случае ограниченности ресурсов допустимо не включать в подобный анализ пожилых пациентов с негативным семейным анамнезом [19, 20]. Несмотря на существующие рекомендации по «универсальному» тестированию MSI, следует признать, что в условиях реальной клинической практики многие пациенты с колоректальным раком и раком эндометрия *de facto* не подвергаются подобному обследованию.

Нам представляется, что при любом сценарии, как при «универсальном» тестировании на MSI, так и при выборочном назначении MSI-тестов, нужно организовать диагностический процесс таким образом, чтобы пациенты из «группы риска» гарантированно получали должную диагностику на предмет синдрома Линча. Это подразумевает обеспечение исследования наследственных патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* всем или отобранным по клиническим критериям пациентам, у которых выявлена микросателлитная нестабильность в ходе «универсального» тестирования. Если «универсальное» тестирование не проводится, то отдельные группы пациентов должны гарантированно получить обследование на предмет MSI, и при этом быть направлены на дальнейшее генетическое обследование в случае положительного MSI-теста.

Примерные клинические критерии для пациентов с раком толстой кишки, эндометрия,

желудка или тонкой кишки, у которых относительно высока вероятность обнаружения синдрома Линча, можно сформулировать следующим образом:

- возраст до 50 лет на момент диагноза;
- наличие хотя бы одной из перечисленных выше разновидностей опухолей у родственника (родственницы) первой линии;
- наличие у пациента (пациентки) второй синхронной или метакронной карциномы;
- рак толстой кишки в любом возрасте в случае, если среди кровных родственников пациента отмечались 2 и более случаев онкологического заболевания.

Если пациент соответствует хотя бы одному из данных критериев, и у него уже выявлена MSI, он сразу направляется на анализ генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*. Если же пациенту ещё не выполнялось MSI-тестирование, то, в первую очередь, необходимо выполнить данный анализ в качестве прескринингового обследования на синдром Линча.

Следует отдельно упомянуть опухоли, которые не входят в спектр Линч-ассоциированных новообразований, и у которых феномен MSI был выявлен в ходе «случайного» обследования, например, с целью уточнения диагноза или подбора терапии. Этих пациентов также можно рассматривать как кандидатов на диагностику наследственного опухолевого синдрома, если у них присутствует как минимум один из перечисленных выше признаков [21].

В любом случае диагностику синдрома Линча необходимо начинать с выяснения статуса MSI, что позволит исключить из дальнейшего молекулярно-генетического поиска пациентов с микросателлитно-стабильными опухолями. Важно отметить, что у больных колоректальным раком возможно использование как полимеразной цепной реакции (ПЦР), так и иммуногистохимического анализа (ИГХ) [18]. ПЦР-панель, включающая 5 мононуклеотидных маркеров (*BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR24* и *NR27*), является наиболее популярной для использования [17]. Эти маркеры являются т. н. мономорфными, т. е. имеют одинаковую длину практически у всех индивидуумов; таким образом изменение длины нуклеотидного повтора, выявляемое посредством капиллярного электрофореза, не требует обязательного использования нормальной ткани, полученной от того или иного пациента. Первоначально при разработке этой или аналогичных панелей маркеров результаты трактовались следующим образом: если стабильны все 5 маркеров, то опухоль расценивалась как микросателлитно-стабильная (MSS); если наблюдались нарушения 2 и более маркеров, то присваивался статус высокого уровня микросателлитной нестабильности

(MSI-H); если был нестабилен только 1 маркер, то делалось заключение о низком уровне микросателлитной нестабильности (MSI-L). Однако с 2019 г. принято полагать, что фенотипа с низким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-L) не существует, поэтому подобная классификация оказалась упрямой [22]. Таким образом у пациентов могут быть опухоли только с MSS или MSI. В том же случае, когда в опухоли диагностируется только 1 нестабильный маркер, необходимо провести изучение этого же маркера в ДНК из нормальной ткани для исключения полиморфизма длины нуклеотидных повторов или применить метод ИГХ.

Ранее считалось, что наличие у пациентов с MSI соматической мутации p.V600E в гене *BRAF* указывает на спорадический характер опухоли [23]. Эти данные следует считать устаревшими, т. к. в мировой литературе продемонстрировано несколько случаев присутствия замены *BRAF* V600E в колоректальных опухолях, ассоциированных с синдромом Линча [24].

Метод ИГХ позволяет выявить инактивацию одного или нескольких белков, которые участвуют в системе MMR, что впоследствии существенно облегчает процедуру ДНК-диагностики наследственных патогенных вариантов. Так выпадение пары белков MLH1/PMS2 предполагает дальнейшее изучение гена *MLH1*, при отсутствии экспрессии пары *MSH2/MSH6* наиболее вероятно наличие патогенного варианта в гене *MSH2*. Если наблюдается изолированное отсутствие окраски белков *MSH6* или *PMS2*, то анализу подвергаются соответствующие им гены с одноименными названиями. При этом ограничения в применении метода ИГХ обусловлены наличием в генах MMR патогенных наследственных миссенс-вариантов, приводящих к заменам аминокислот, инактивирующих функцию белка, но не изменяющих сайты распознавания белка используемыми антителами. В этих случаях не происходит потери соответствующего продукта, притом, что экспрессирующийся в результате белок, несущий замену всего одной аминокислоты, не способен выполнять своей функции. Подобные ситуации сопряжены с получением ложно-негативных результатов методом ИГХ, поэтому при наличии соответствующих условий многие специалисты предпочитают пользоваться ПЦР-тестами [25, 26].

В случае выявления в образце опухоли MSI необходимо провести у пациентов ДНК-диагностику наследственных патогенных вариантов в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*. Если у лаборатории есть возможность использования метода высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS), то можно выполнять исследование всех 5 генов

в рамках единого запуска. Если возможности для NGS ограничены, то практикуется исследование отдельных генов, на причастность которых указывают результаты ИГХ, либо первоначально анализируются гены *MLH1* и *MSH2*, которые являются наиболее частой причиной синдрома Линча [7, 27]. Следует констатировать, что в условиях реальной клинической практики секвенирование отдельных генов постепенно замещается использованием NGS-панелей. Метод NGS не в полной мере валидирован в отношении детекции делеций и дупликаций протяжённых участков генов, поэтому следует учитывать возможность использования дополнительного метода, MLPA, для выявления т. н. «крупных генных перестроек» (large gene rearrangements, LGRs).

В отдельных случаях даже выполнение высокопроизводительного секвенирования панели генов или целого экзона не позволяет установить патогенный структурный вариант. В таких ситуациях, при условии доступности исследовательских проектов, можно рассматривать вопрос о выполнении полногеномного секвенирования, которое позволит диагностировать варианты, расположенные в промоторных или интронных областях генов MMR [28, 29].

Для выяснения клинического значения найденных наследственных вариантов целесообразно проверить их патогенность в базе данных InSiGHT (www.insight-group.org), которая является весьма информативной в отношении генов MMR. Human Gene Mutation Database (HGMD®) может включать аллельные варианты, которые не содержатся в InSiGHT, при этом каждый из рассматриваемых аллелей имеет ссылки на соответствующие статьи. В случае обнаружения у больного не описанных ранее миссенс-вариантов целесообразно провести ДНК-диагностику его кровных родственников (в первую очередь, родителей, братьев и сестёр) с целью анализа сегрегации аллеля с заболеванием. На потенциальную патогенность аллельного варианта может указывать отсутствие экспрессии соответствующего белка или пары белков (см. выше), а также соматическая утрата оставшегося аллеля в опухолевой ткани (loss of heterozygosity, LOH).

В целом следует признать, что организация отбора пациентов на диагностику синдрома Линча и сам лабораторный анализ биологического материала сталкиваются с большим количеством чрезвычайно важных нюансов. Это накладывает определённые требования к специалистам, которые участвуют в этом процессе.

Диагностика родственников

Поскольку вероятность передачи патогенного варианта от родителей к детям составляет 50%,

необходимо провести ДНК-диагностику у всех кровных родственников (родители, взрослые дети, братья, сестры и т. д.) пациента с генетически подтвержденным диагнозом синдрома Линча. В случае выявления у здорового человека патогенного аллеля гена системы MMR, ему рекомендуется выполнение колоноскопии с интервалом 1-2 года, начиная с возраста 20-25 лет, а также эзофагогастродуоденоскопии с интервалом 3-5 лет, начиная с возраста 30-35 лет. Всем женщинам, у которых диагностированы патогенные варианты *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или *EPCAM*, необходимо выполнять УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия. Спектр рекомендуемых обследований зависит от того, какой ген является поврежденным; действительно, некоторые гены синдрома Линча ассоциированы с заметным увеличением риска новообразований за пределами желудочно-кишечного и репродуктивного тракта. Так при наличии патогенного варианта в гене *MSH2* в 23% российских семей наблюдались пациенты с опухолями органов мочевыделительной системы (мочеточник, мочевой пузырь, почка), что указало на необходимость проведения у носителей соответствующих мутаций скрининговых анализов мочи, а также УЗИ органов малого таза, начиная с 30-35 лет [30]. Чрезвычайно важно подчеркнуть, что ранняя диагностика опухолей у пациентов с синдромом Линча является исключительно эффективной, она практически полностью позволяет избежать летальных исходов онкологического заболевания [8].

Особенности лечения карцином у пациентов синдромом Линча

Хирургическое лечение пациентов с синдромом Линча имеет определённые особенности. В случае выполнения у пациентов с колоректальным раком органосохраняющих операций, таких как сегментарные резекции толстой кишки, у них сохраняется высокий риск развития первично-множественных опухолей в оставшихся отделах органа-мишени. Именно этим фактором обусловлены клинические рекомендации по проведению расширенного объема оперативного вмешательства при развитии первого новообразования данного органа: колэктомии при опухоли в ободочной кишке или колпроктэктомии при раке прямой кишки [6, 7]. Таким образом еще на дооперационном этапе необходимо тщательно объяснять пациенту все имеющиеся риски, поскольку окончательное решение об объеме операции должно всегда оставаться за самим больным.

На опухоли, выявляемые при синдроме Линча, полностью распространяются все клинические

рекомендации, разработанные для карцином с микросателлитной нестабильностью. Присутствие MSI в резектабельном колоректальном раке ассоциировано с пониженным риском местного или отдалённого рецидива онкологического заболевания. Накоплено достаточно большое количество лабораторных и клинических данных, свидетельствующих о низкой эффективности адъювантной монотерапии 5-фторурацилом у подобных пациентов, поэтому при опухолях второй стадии допускается отказ от химиотерапии после операции [31]. Комбинированная терапия 5-фторурацилом и оксалиплатином сохраняет свою эффективность при нарушениях MMR, поэтому пациенты с третьей стадией колоректального рака получают адъювантное лечение вне зависимости от статуса MSI [32, 33]. MSI является агностическим показанием для назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим распространением опухолевого процесса [34].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med (Chic). 1913;XII(5):546-555. doi:10.1001/archinte.1913.00070050063006.
2. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117(2):206-12.
3. Win AK, Parry S, Parry B, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. Ann Surg Oncol. 2013;20(6):1829-36. doi:10.1245/s10434-012-2858-5.
4. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(4):340-3. doi:10.1016/j.cgh.2010.10.033.
5. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. Cancer J. 2011;17(6):405-15. doi:10.1097/PPO.0b013e318237e408.
6. Syngal S, Brand R, Church J. ACG Clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62; quiz 263. doi:10.1038/ajg.2014.435.
7. Шелыгин Ю.А., Ачкасов С.И., Семёнов Д.А. и др. Генетические и фенотипические характеристики 60 российских семей с синдромом Линча. Колопроктология. 2021;20(3):35-42 [Shelygin YuA, Achkasov SI, Semenov DA, et al. Genetic and phenotypic characteristics of 60 Russian families with Lynch syndrome. Koloproktologia. 2021;20(3):35-42 (In Rus.)]. doi:10.33878/2073-7556-2021-20-3-35-42.
8. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV, et al. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes.

- Mayo Clin Proc. 2019;94(6):1099-1116. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.042.
9. Tuttlewska K, Lubinski J, Kurzawski G. Germline deletions in the EPCAM gene as a cause of Lynch syndrome: literature review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013;11(1):9. doi:10.1186/1897-4287-11-9.
 10. Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell.* 1993;75(5):1027-38. doi:10.1016/0092-8674(93)90546-3.
 11. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutations in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature.* 1994;368(6468):258-61. doi:10.1038/368258a0.
 12. Akiyama Y, Sato H, Yamada T, et al. Germ-line mutations of hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res.* 1997;57(18):3920-3.
 13. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park W, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun.* 2017;8:15180. doi:10.1038/ncomms15180.
 14. 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.
 15. Lal N, Beggs AD, Willcox BE, et al. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2015;4(3):e976052. doi:10.4161/2162402X.2014.976052.
 16. Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *J Med Genet.* 2007;44(6):353-62. doi:10.1136/jmg.2007.048991.
 17. Umar A, Boland C, Terdiman J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-8. doi:10.1093/jnci/djh034.
 18. Seppälä T, Latchford A, Negroi I, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *J Surg.* 2021;108(5):484-498. doi:10.1002/bjs.11902.
 19. Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(9):1032-1041. doi:10.6004/jnccn.2019.0044.
 20. Li D, Hoodfar E, Jiang SF, et al. Comparison of Universal Versus Age-Restricted Screening of Colorectal Tumors for Lynch Syndrome Using Mismatch Repair Immunohistochemistry: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;171(1):19-26. doi:10.7326/M18-3316.
 21. Shia J. The diversity of tumours with microsatellite instability: molecular mechanisms and impact upon microsatellite instability testing and mismatch repair protein immunohistochemistry. *Histopathology.* 2021;78(4):485-497. doi:10.1111/his.14271.
 22. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg M, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232-1243. doi:10.1093/annonc/mdz116.
 23. Deng G, Bell I, Crawley S, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(1 Pt 1):191-5. doi:10.1158/1078-0432.ccr-1118-3.
 24. Bläker H, Haupt S, Morak M, et al. Age-dependent performance of BRAF mutation testing in Lynch syndrome diagnostics. *Int J Cancer.* 2020;147(10):2801-2810. doi:10.1002/ijc.33273.
 25. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn.* 2008;10(4):293-300. doi:10.2353/jmoldx.2008.080031.
 26. Chen W, Hampel H, Pearlman R, et al. Unexpected expression of mismatch repair protein is more commonly seen with pathogenic missense than with other mutations in Lynch syndrome. *Hum Pathol.* 2020;103:34-41. doi:10.1016/j.humpath.2020.07.001.
 27. Yanus GA, Akhapkina TA, Iyevleva AG, et al. The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia. *Eur J Med Genet.* 2020;63(3):103753. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103753.
 28. Zhong X, Arita M, Yamada K, et al. A single nucleotide substitution (-107C-->G) in the hMLH1 promoter found in colorectal cancer population reduces transcriptional activity. *Biochem Genet.* 2007;45(9-10):671-81. doi:10.1007/s10528-007-9104-z.
 29. Clendenning M, Buchanan D, Walsh M, et al. Mutation deep within an intron of MSH2 causes Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2011;10(2):297-301. doi:10.1007/s10689-011-9427-0.
 30. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф... дис. докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ»;2017:48 [Tsukanov AS. Strategy of complex molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Research Center for Medical Genetics: Moscow. 2017:48 (in Rus.)].
 31. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):350-391 [Fedyanin MY, Achkasov SI, Bolotina LV, et al. Practical guidelines for the medical treatment of colorectal and rectosigmoid cancer. *Malignant Tumors.* 2020;10(3s2-1):350-391 (In Rus.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
 32. Kawakami H, Zaan A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(7):30. doi:10.1007/s11864-015-0348-2.
 33. Sun BL. Current microsatellite instability testing in management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2021;20(1):e12-e20. doi:10.1016/j.clcc.2020.08.001.
 34. Kok M, Chalabi M, Haanen J. How I treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000511. doi:10.1136/esmoopen-2019-000511.

Поступила в редакцию 19.09.2022
 Прошла рецензирование 03.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

A.S. Tsukanov¹, I.A. Demidova², G.A. Tsaur³,
A.E. Druy⁴, Yu.V. Olshanskaya⁴, T.V. Kekeeva⁵,
M.L. Filipenko⁶, E.N. Imyanitov⁷

Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

²Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation

⁵N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation

⁶Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, the Russian Federation

⁷N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Lynch syndrome is one of the most common hereditary cancer syndromes, caused by pathogenic germline variants

in the MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 or EPCAM genes. The most common types of the disease are carcinomas of the colon and/or endometrium, although, less frequently, malignant lesions can develop in a range of organs. In routine clinical practice, colorectal cancer patients make up the majority of patients referred for diagnosis of Lynch syndrome. Their main clinical features are a young age and/or a family history of cancer. Lynch syndrome-associated tumors are characterized by microsatellite instability (MSI). MSI screening is used as a patient selection criterion and can be performed either by polymerase chain reaction (PCR) or by immunohistochemical analysis (IHC). If microsatellite instability is detected, the DNA obtained from the patient's lymphocytes is subjected to nucleotide sequence analysis of the genes listed above. In case Lynch syndrome is diagnosed, the treatment of the cancer patient can be considerably modified. Early diagnosis of cancer in healthy Lynch syndrome pathogenic variant carriers is extremely clinically effective.

Keywords: hereditary cancer, mutations, colorectal cancer, Lynch syndrome, microsatellite instability, diagnosis

For citation: Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A., Druy A.E., Olshanskaya Yu.V., Kekeeva T.V., Filipenko M.L., Imyanitov E.N. Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):7-14. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14

Сведения об авторах

Цуканов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель отдела лабораторной генетики, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, 123423, Москва, ул. Саляма Адила д. 2; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>, tsukanov81@rambler.ru.

Демидова Ирина Анатольевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярной биологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, строения с 1 по 26; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>, dema-80@yandex.ru.

Цаур Григорий Анатольевич, д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии, ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбурга, 620149, г. Екатеринбург ул. С.Дерябиной, 32; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>, tsaur@mail.ru.

Друй Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>, Dr-Druy@yandex.ru.

Ольшанская Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией цитогенетики и молекулярной генетики, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1, yuliaolshanskaya@gmail.com.

Кекеева Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>, kekeeva@mail.ru.

Филипенко Максим Леонидович, канд. биол. наук, гл. науч. сотр., зав. лабораторией фармакогеномики ФГБУН ИХБФМ СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, max@niboch.nsc.ru.

Имянитов Евгений Наумович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru.

Tsukanov Alexey Sergeevich, DSc (Med.), Head of the Department of Laboratory Genetics, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, 2, Salama Adil str., Moscow, 123423, Russia, tsukanov81@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-7462>.

Demidova Irina Anatolevna, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow City Oncology Hospital No. 62, 1-26/27, Istra village, Stepanovskoye, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia, dema-80@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4971-9852>.

Tsaur Grigory Anatolevich, DSc (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Regional Children's Clinical Hospital, 32, Deryabinaya str., Ekaterinburg, 620149, Russia, tsaur@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9881-6221>.

Druy Alexander Evgenevich, PhD (Med.), Clinical Laboratory Diagnostic Physician, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samora Machel str., GPS-7, Moscow, 117997, Russia, Dr-Druy@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>.

Olshanskaya Julia Viacheslavovna, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samora Machel str., GPS-7, Moscow, 117997, Russia, yuliaolshanskaya@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2352-7716>.

Kekeyeva Tatyana Vladimirovna, PhD (Med.), Leading researcher, Laboratory of Epigenetics, N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, 1 Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia, kekeeva@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6759-2598>.

Filipenko Maxim Leonidovich, PhD (Bio.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, 8 Ak. Lavrentieva str., Novosibirsk, 630090, Russia, max@niboch.nsc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8950-5368>.

Imyanitov Evgeny Naumovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, evgeny@imyanitov.spb.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

В.А. Солодкий, В.А. Титова, Г.А. Паньшин

Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

За последние два десятилетия парадигмы лучевой терапии полностью перешли от двумерного подхода (2D), основанного исключительно на анатомических костных ориентирах, к трехмерному (3D) индивидуальному дозиметрическому планированию под визуальным контролем, принимая во внимание различия в размере, положении опухоли и органов риска (ОР) для более точного подведения очаговых доз к клиническим мишеням с одновременным максимальным щажением ОР. В данной статье кратко представлены достижения в области дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и автоматизированной брахитерапии (БТ) для лечения местнораспространенного рака шейки матки. При этом акцентировано внимание на исторической эволюции от технологий 2D-лучевой терапии к 3D-конформной лучевой терапии (3D-КЛТ) с последующим переходом к лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT), которая в настоящее время становится стандартом планирования и реализации ДЛТ. Обсуждены достижения БТ, в частности, эволюция от манчестерской системы БТ в условиях низкой мощности дозы излучения до внедряемой в настоящее время адаптивной БТ под трехмерным визуальным контролем (3D-IGABT). В этом контексте уделено внимание недавно проведенным крупным когортным исследованиям, которые показали значительное улучшение местного контроля (МК) и снижение токсичности, связанной с применением технологии 3D-IGABT. Наконец, кратко отмечены и другие технологические достижения в лучевой терапии инвазивного местнораспространенного рака шейки матки.

Ключевые слова: местнораспространенный рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, эволюция технологий лучевой терапии.

Для цитирования: Солодкий В.А., Титова В.А., Паньшин Г.А. Эволюционное развитие технологий лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2023;69(1):15-23. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является вторым по частоте заболеваемости злокачественным новообразованием, третьей по смертности формой рака и четвертым наиболее распространенным в мире видом рака у женщин [1-3]. В большинстве случаев РШМ в развитых странах диагностируют в Ia - Pa стадии, однако, 5-летняя общая выживаемость, (ОВ) для всех стадий заболевания остается в пределах 70-75% [4, 5]. В то же время результаты специального лечения пациенток местно-распространенным (MP) РШМ остаются весьма неудовлетворительными, а 5-летняя ОВ у пациенток с регионарным и лимфогенным распространением после традиционного лечения не превышает 55% [4, 6]. Вместе с тем сочетание в едином курсе ЛТ с одновременной химиотерапией улучшает прогноз для этой категории больных. Однако, повышенная токсичность специального лечения, а также развитие достаточно большого числа рецидивов заболевания и отдаленных метастазов до настоящего времени остаются не решенной задачей [7].

Сегодня рекомендуемые стандарты специального лечения MP РШМ состоят из химиолучевой терапии (ХЛТ) в виде дистанционной конформной лучевой терапии (ДКЛТ) и последующей БТ [8]. Следует подчеркнуть, что ХЛТ является стандартом лечения MP РШМ с 1999 г. и основывается на результатах пяти рандомизированных контролируемых исследований III-й фазы, показавших увеличение выживаемости данной категории больных РШМ на 30-50% за счет добавления к ЛТ химиотерапии на основе препарата цис-платин (GOG 85, GOG 120, GOG 123, SWOG 8797/Intergroup 0107, RTOG 9001) [9-13].

При этом традиционные варианты ЛТ с использованием двух- и четырехпольной методики с передних и задних полей облучения, которая ранее довольно широко использовалась в клинической практике (а в некоторых онкологических учреждениях она применяется до настоящего времени), сопровождались частым развитием серьезных радиационных повреждений пищеварительного тракта, мочевыводящих путей и кроветворной системы [14, 15].

В связи с этим сегодня методики ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ) являются новыми современными высокотехнологичными радиотерапевтическими вариантами облучения, которые применяются для специального лечения МР РШМ. Однако до настоящего времени нет окончательного единого понимания конкретных результирующих радиобиологических эффектов от их практического использования. В то же время ряд исследований все же подтвердили, что эти два метода позволяют увеличивать дозу облучения в целевой области опухоли и эффективно снизить дозу облучения окружающих нормальных тканей и органов в целом, с достижением стойкого локального контроля над опухолевым процессом на фоне снижения токсических радиационных проявлений со стороны организма [16, 17].

Общеизвестно, что стандарты специального противоопухолевого лечения МР РШМ включают конформную дистанционную лучевую терапию (КДЛТ) с одновременной химиотерапией и с последующей «бустерной» БТ [18].

В последние годы технологический прогресс привел к существенным изменениям в проведении как ДЛТ, так и БТ, в том числе, и МР РШМ.

Исторически сложилось так, что первоначально ДЛТ проводилась с помощью техники 2D дозиметрического планирования с определением необходимого целевого объема облучения опухоли и др. тканей по костным ориентирам. Далее, это обстоятельство уступило место 3D планированию конформной ЛТ, которая позволяла рассчитывать и корректировать дозу облучения на основе индивидуальных анатомических особенностей опухоли и организма реального пациента. Дальнейшие технологические достижения позволяли использовать ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) в качестве стандартного метода лечения, учитывая способность поддерживать терапевтические дозы в целевых объемах при одновременном снижении токсической дозы облучения в близлежащих критических структурах организма (КСО). В последующем ЛТ под визуальным контролем (IGRT - регулярно получаемые изображения опухоли) позволила проводить визуализацию ежедневного положения опухоли и облучаемого объема, подвергаясь риску органов и тканей, а также способствовала обеспечению безопасного сокращения облучаемых объемов тканей ввиду регрессии опухоли. При этом дополнительные современные технологии ДЛТ, включая протонную терапию и стереотаксическую лучевую терапию тела, могут также способствовать улучшению терапевтического индекса. В области

БТ переход от планирования в отдельных точках учета поглощенной дозы к технологиям дозиметрического планирования БТ под визуальным контролем способствовал усилению локального контроля над опухолевым процессом и снижению общей токсичности проводимой ЛТ, а полученные при этом клинические данные, способствовали активизации научных исследований в этом направлении.

Таким образом, до настоящего времени существует много возможностей для улучшения результатов специального лечения МР РШМ, в связи с чем необходимы новые стратегические подходы к совершенствованию существующих и разработке новых современных высокотехнологичных методов специального лечения РШМ, направленных на дальнейшее улучшение ближайших и отдаленных результатов столь социально значимого онкологического заболевания. В данной статье мы попытались весьма кратко осветить возможно самые яркие вехи становления современной высокотехнологичной дистанционной и внутриволостной лучевой терапии больных МР РШМ и наметить возможные пути дальнейших научных исследований, направленных на повышение эффективности специального лечения этой сложной и, несомненно, социально значимой категории онкогинекологических больных.

Исторический экскурс

Исторически специальное противоопухолевое лучевое лечение проводилось исключительно на основе эмпирически определяемых анатомических ориентиров. Анатомические костные ориентиры устанавливались на основе рентгеновских снимков в двух перпендикулярных плоскостях, позволяющих ориентировочно определить первичное заболевание, а также любое потенциальное распространение опухоли на соседние мягкие ткани, клетчатку параметриев и лимфатические узлы. В 60-х годах прошлого века для инвазивного РШМ применяли методику дистанционной ЛТ с использованием двух параллельных противоположащих «полей» облучения. Позже применяли методику биаксиального телекобальтового маятникового облучения тазовых лимфатических узлов в сочетании с БТ радионуклидом ²²⁶Radium, в том числе и при рецидивах заболевания [19].

ЛТ, предусматривающая применение четырех соответствующих положению лимфатических узлов таза наклонных полей облучения, формировалась на основе костных ориентиров. При этом, несмотря на легкость практической реализации у значительной части пациентов, эта ЛТ, в конечном итоге, не обеспечивала оптимального

дозиметрического охвата, в частности регионарных лимфатических узлов [20, 21].

Компьютерный томограф был изобретен в 1971 г. Хаунсфилдом и Кормаком, но только с 1990-х гг. он стал использоваться в планировании и проведении ЛТ [22]. Несомненно, его применение явилось эволюционным шагом в переходе от методики 2D-планирования к реализации 3D-конформной ЛТ, при которой используется информация о мягких тканях и анатомических структурах конкретной больной, полученная при компьютерной томографии (КТ) в воспроизводимом в последующем положении лечения, с оконтуриванием целевого объема облучаемых тканей опухоли и расположенных вблизи нее КСО.

Таким образом, применение КТ позволило прецизионно визуализировать методику многопольного облучения на основе анатомических, а не эмпирических костных ориентиров, а также размещать защитные свинцовые блоки и впоследствии – многолепестковые коллиматоры, установленные на линейных ускорителях для индивидуального формирования распределения терапевтической дозы [23, 24].

Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) при местнораспространенном раке шейки матки

Технология IMRT – это метод, который обеспечивает высококонформное распределение дозы по сравнению с обычными методами 2D или 3D-КЛТ, сводя к минимуму дозу на близлежащие КСО. Это достигается за счет использования нескольких статических пучков или дуг с объемной модуляцией интенсивности (VMAT) и программным обеспечением обратного планирования, которое способно оптимизировать распределение терапевтической дозы на основе установленных ограничений и целевых приоритетов. IMRT также позволяет увеличить дозу на пораженные лимфатические узлы тазовых и парааортальной групп с помощью последовательных или одновременных интегрированных методов усиления, когда планирующая КТ объединяется с другими диагностическими изображениями, например, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) [25].

Первые сообщения об использовании IMRT в лечении рака женской репродуктивной системы были опубликованы в начале 2000-х гг. При этом в 2001 г. Портеланс и соавт. в группе из 10 пациенток РШМ показали, что сохранение нормальных тканей оказывается эффективнее при использовании технологии IMRT по сравнению с обычными методами планирования ЛТ [26]. Так объемы мочевого пузыря, прямой кишки и тонкой кишки, получившие предписанную дозу

45 Гр или выше, значительно уменьшились при использовании технологии IMRT, по сравнению с традиционной ЛТ [26].

Другие исследования также подтвердили снижение острой токсичности, желудочно-кишечной, мочеполовой и гематологической при использовании технологии IMRT по сравнению с 2D или 3D-КЛТ при МР РШМ без ущерба для стойкого контроля над опухолью [27-31].

В целом весьма показательным является проведенный в 2018 г. Lin и соавт. метаанализ результатов использования IMRT для радикального лечения РШМ, включающий когорту 1 008 пациенток (технология IMRT – 350 и 3D-CRT/2D-RT- 658 пациенток). Было констатировано значительное снижение частоты острой желудочно-кишечной и мочеполовой токсичности у пациентов после IMRT по сравнению с 3D-CRT/2D-RT. При сравнении двух технологий ЛТ была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, однако, при этом технология IMRT значительно снижала острую токсичность со стороны желудочно-кишечного и мочеполового трактов, а также хроническую токсичность со стороны мочеиспускательного канала [32].

Касаясь адьювантного применения технологии IMRT, следует отметить исследование RTOG 0418, которое было первым объединившим несколько учреждений исследованием фазы II, оценивающим результативность облучения всего таза по технологии IMRT, по сравнению с традиционной ЛТ по методике четырех-польного облучения. В исследование были включены 83 пациентки, из которых у 43 был диагностирован рак эндометрия и 40 – РШМ. При этом пациентки раком эндометрия получали только IMRT, тогда как у пациенток РШМ IMRT-технология была реализована одновременно с еженедельным введением препарата цисплатин. Поглощенная доза ЛТ составила 50,4 Гр за 28 фракций на область лимфатических узлов таза и влагалище. Анализ гематологической токсичности в этой когорте показал, что пациентки РШМ, получавшие ЛДТ по технологии IMRT, имели гематологическую токсичность 1-й, 2-й и 3-й степени тяжести в 23%, 33% и 25% случаев соответственно, а токсичность 4-й степени и выше отсутствовала [33].

Адаптивная дистанционная лучевая терапия

Как известно, матка и шейка матки очень чувствительны к изменениям в своем анатомическом положении во время проведения ЛТ, в основном, из-за различий в наполнении мочевого пузыря, прямой кишки и регрессии опухоли во время курса облучения [34]. Касаясь данного

обстоятельства, Jadon и соавт. в своих исследованиях установили, что среднее «межфракционное движение» шейки матки колеблется от 2,3 до 16 мм в передне-заднем направлении; от 2,7 до 8 мм в верхне-нижнем направлении и от 0,3 до 10 мм в латеральном направлении [35]. В связи с этим обстоятельством и было введено понятие внутреннего целевого объема (ВЦО), способствующего учету таких изменений положения анатомических структур [36]. ВЦО генерируется путем моделирования данных КТ с наполненным и опорожненным мочевым пузырем и объединения СТВ, полученного на каждом из анализируемых сканов, для учета ежедневного изменения положения между двумя крайними значениями степени наполнения мочевого пузыря. Затем к этому ВЦО добавляется запас РТВ в 5-7 мм, чтобы учесть возможные ошибки ориентации поля облучения и положения пациентки [37].

Следует отметить, что за последние несколько лет появились и другие технологии адаптивной ЛТ для улучшения условий ее проведения ЛТ с коррекцией по изображениям во время реализации конформной ДЛТ, в частности используя подход «план дня» или «адаптивная онлайн-ЛТ», которые включают перепланирование в тот же день ранее утвержденного плана ЛТ [38].

Достижения в области брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки

Брахитерапия (БТ) является неотъемлемой частью алгоритма лечения МР РШМ, так как помогает повысить дозу облучения в области первичной опухоли до канцерцидных значений. По данным К. Нап и соавт. добавление БТ к лечению МР РШМ неизменно обеспечивает значительно более высокую выживаемость пациенток с абсолютным улучшением 4-летней ОВ с 46% до 58%, $p < 0,001$ [39].

Исторически сложилось так, что при РШМ БТ реализовывали с использованием системы 2D-дозиметрического планирования, при котором эквивалентная кумулятивная доза 2 Гр (EQD2), составляющая 80-85 Гр, доставлялась в целевой объем в соответствии с Манчестерской системой в точку учета доз А (парацервикальный треугольник), устанавливаемую по данным рентгенографии. Впервые внедренная в клиническую практику в 1938 г. Манчестерская система определяла точку А как точку, расположенную на 2 см выше наружного зева и на 2 см латеральнее от срединной оси метракольпостата, анатомически условно позиционируемую как место перекреста маточных артерий и мочеточников справа и слева [40, 41]. При этом сложно было учитывать такие индивидуальные факто-

ры, как динамически изменяющиеся размеры опухоли, анатомическое расположение КСО и реально получаемую ими дозу облучения, так как их нельзя было надежно идентифицировать при рентгеновском исследовании. С появлением КТ и МРТ-визуализации во время проведения БТ появилась возможность проводить облучение реального целевого объема с учетом изменений размера и положения опухоли по показаниям в течение всего курса радиотерапевтического лечения. Это позволило реализовывать конформное облучение клинического целевого объема у больных МР РШМ и одновременно снижать КСО.

В 2005 г. впервые Европейская группа БТ (Groupe Européen de Curiothérapie) и гинекологическая рабочая группа Европейского общества лучевой терапии и онкологии (GEC-ESTRO) опубликовали рекомендации по основным концепциям терминов, используемых для проведения БТ на основе 3D-изображений [42]. Несколько согласованных руководств и протоколов было разработано по определению границ мишеней для планирования БТ РШМ [43-45]. Констатируется, что планирование 3D-БТ может проводиться под контролем КТ или МРТ, причем сегодня последний вариант считается золотым стандартом, т. к. требуется для визуализации и оконтуривания остаточного объема опухоли после проведения конформной ДЛТ [46]. Следует подчеркнуть, что иногда в таких случаях предпочтение отдается одновременному внутриволостному и внутритканевому (интерстициальному) варианту БТ с использованием специальных комбинированных эндостатов и интрастатов, что позволяет повысить очаговую дозу на целевой объем облучения без увеличения доз, получаемых КСО [47-50].

Касаясь результатов трехмерной БТ под визуальным контролем (3D-IGABT), следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось об улучшении результатов 3D-IGABT по сравнению с 2D-БТ благодаря более выраженному локальному контролю и повышению выживаемости при снижении радиационной токсичности. Подтверждением тому было начатое в 2005 г. французское исследование STIC, которое было первым проспективным нерандомизированным исследованием, сравнивающим 2D- и 3D-БТ при лечении МР РШМ [51].

В последующем в исследовании RetroEMBRACE, крупнейшем ретроспективном многоцентровом исследовании, включавшем химиолучевое лечение с адаптивной БТ под визуальным контролем (IGABT), сообщалось о результатах лечения 731 пациентки МР РШМ после конформной ДЛТ и 3D-IGABT с использованием КТ или МРТ [52]. При медиане наблюде-

ния 43 мес Sturdza и соавт. сообщили об отличных 5-летних показателях локального контроля – 89% и контроля со стороны лимфатических узлов таза – 84% с достижением онкоспецифической выживаемости до 73% и общей выживаемости до 65%, что является улучшением ранее полученных результатов для данной категории пациенток МР РШМ примерно на 10%, по сравнению с историческим контролем с использованием 2D-БТ [52]. Они также сообщили о весьма ограниченном уровне поздней радиационной токсичности ≥ 3 степени для мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта и влагалища: 5% и 7%, соответственно [53]. Для пациенток, получавших IGABT на основе МРТ-визуализации, 5-летний локальный контроль оставил 94% для пациенток с опухолями размерами < 5 см, по сравнению с 81% для опухолей размерами ≥ 5 см ($p \leq 0,001$), что подтверждает влияние размера первичной опухоли на этот показатель.

Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT)

SBRT позволяет прицельно проводить высокодозную ЛТ с эффектом существенного снижения доз в близлежащих нормальных органах и тканях. Дозиметрический анализ клинического применения радиотерапевтической технологии SBRT подтвердил достаточную конформность в распределении доз, по сравнению с планами БТ, а ранние клинические данные – возможность применения SBRT вместо БТ у пациенток РШМ, хотя и с небольшим числом исследуемых [54].

В то же время одногрупповое исследование II фазы из одного учреждения по изучению технологии SBRT в качестве альтернативного метода «бустерной БТ» при МР РШМ было преждевременно закрыто из-за опасений развития выраженной токсичности и более низких показателей 2-летнего местного контроля, меньшей ОВ и выживаемостью без прогрессирования на фоне кумулятивной повышенной токсичности ≥ 3 -й степени тяжести (ректальные язвы/свищи) на 26,7% за 2 года наблюдений [55].

Таким образом, при рассмотрении возможности клинического применения технологии SBRT у пациенток МР РШМ с противопоказаниями к БТ, ее следует использовать в рамках многоцентровых клинических испытаний, уделяя особое внимание распределению дозы именно в анатомической области локализации тонкой и толстой кишки.

Протонная терапия

Сегодня протонная терапия становится все более доступной для лечения целого ряда зло-

качественных новообразований, включая, в том числе РШМ. При этом она имеет дозиметрические преимущества по сравнению с традиционной ЛТ на основе применения фотонов из-за наличия характерного пика Брэгга, который обеспечивает быстрое снижение дозы позади целевого объема облучения [56-59]. В небольшом исследовании, включившем 11 пациенток с опухолями матки после гистерэктомии, сообщалось о клиническом применении сканирующей протонной терапии с использованием карандашного пучка. Было проведено сравнение методики ЛТ пучком протонов с дозиметрическими планами технологии IMRT. Планы ЛТ пучком протонов показали уменьшение объемов облучения зон костного мозга таза, мочевого пузыря и толстой кишки с поглощенной дозой в них – 10-30 Гр. Более того, ни у одной пациентки не было выявлено радиационной токсичности ≥ 3 -й степени тяжести, связанной с поражением мочеполовой системы, что подтверждает определенные дозиметрические преимущества протонной терапии [59].

Другим потенциальным преимуществом протонной терапии может быть улучшение условий для сохранения функции яичников. Сохранение эндокринной функции у женщин, которым показана ДЛТ на область всего таза, указывают на возможность защиты одного яичника до средней очаговой дозы < 15 Гр при сохранении дозы до целевых объемов при протонной терапии с модулированной интенсивностью облучения [60]. Проспективные сравнительные клинические испытания с использованием протонов, однако до настоящего времени отсутствуют. Связи и зависимости дозиметрических преимуществ протонов с клиническими данными, способствующие, в конечном итоге, повышению эффективности специального лечения онкогинекологических больных сегодня еще не ясны.

Выводы и перспективы

ЛТ играет первостепенную роль в лечении МР РШМ. Современные аппаратно-технологические достижения ЛТ привели к реальным изменениям парадигмы в концепциях и алгоритмах лечения РШМ. За последние два десятилетия радиотерапевтические технологии быстро развивались, а использование новых технологий ЛТ – IG-IMRT и 3D-IGABT существенно улучшило результаты специального лечения и значительно уменьшило профили токсичности для пациенток МР РШМ, позволив считать эти технологии ЛТ золотым стандартом лечения МР РШМ во многих странах. Новые исследования, касающиеся развития других передовых радиотерапевтических методов специального ле-

чения, включающие протонную терапию, SBRT и IGBT, в том числе и в области БТ, вероятно, приведут к дополнительному повышению эффективности лечения больных МР РШМ. Кроме того, и новые экспериментальные перспективные исследования, например, по изучению роли иммунотерапии в схемах химиолучевого лечения или открывающие переход к более персонализированному подходу к радиотерапии с идентификацией факторов риска и биомаркеров, также направлены на повышение эффективности специального лечения МР РШМ.

Вклад авторов

Солодкий В.А. – концепция и научный дизайн исследования, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных по теме публикации, утверждение окончательного варианта статьи;

Титова В.А. – концепция и научный дизайн исследования, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, редактирование текста;

Паньшин Г.А. – сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, участие в обсуждении и интерпретации полученных данных, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et al. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ*. 2020;192(9):E199-E205. doi: 10.1503/cmaj.191292.
- Benard VB, Watson M, Saraiya M, et al. Cervical cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer*. 2017;123 Suppl 24(Suppl 24):5119-5137. doi: 10.1002/cncr.30906.
- Canadian Cancer Statistics 2017 [Internet]. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics; Toronto (Canada); 2017 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/cervical/statistics/?region=on#ixzz5cntba03P>.
- Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
- Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008;26(35):5802-12. doi:10.1200/JCO.2008.16.4368.
- Chino J, Annunziata CM, Beriwal S, et al. The ASTRO clinical practice guidelines in cervical cancer: Optimizing radiation therapy for improved outcomes. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2020;159(3):607-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.09.015.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1137-43. doi: 10.1056/NEJM199904153401501.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154-61. doi: 10.1056/NEJM199904153401503.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J. Clin. Oncol*. 1999;17(5):1339-1339. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the Cervix. *J. Clin. Oncol*. 2000;18(8):1606-13. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 1999;340(15):1144-53. doi:10.1056/NEJM199904153401502.
- Lee J, Lin JB, Chang CL, et al. Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):291-298. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.003.
- Ping Q, Zeng J, Sun P, et al. Efficacy of preoperative brachytherapy for controlling vaginal bleeding in early-stage cervical cancer: a retrospective study. *Transl Cancer Res*. 2021;10(7):3259-3267. doi:10.21037/tcr-21-467.
- Yang H, Feng C, Cai BN, et al. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy, intensity-modulated radiation therapy, and volumetric-modulated arc therapy in the treatment of cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-8. doi:10.1111/dote.12497.
- Arul Ponni TR, Avinash HU, Nirmala S, et al. Optimal technique of radiotherapy for carcinoma cervix in developing countries: Dosimetric and logistic comparison. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1207-1213. doi:10.4103/jcrt.JCRT_454_17.

18. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6. doi:10.1016/S0140-6736(01)05965-7.
19. Husstedt W, Oberheuser F. Ergebnisse der Rezidivbestrahlung beim Kollumkarzinom [Results of irradiation in recurrent collum carcinoma (In German)]. *Fortschr Med*. 1977;95(6):355-7. In: [PubMed] *Curr. Oncol*. 2022, 29 942.
20. Kim RY, McGinnis LS, Spencer SA, et al. Conventional four-field pelvic radiotherapy technique without computed tomography-treatment planning in cancer of the cervix: potential geographic miss and its impact on pelvic control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):109-12. doi:10.1016/0360-3016(94)00337-K.
21. Bonin SR, Lanciano RM, Corn BW, et al. Bony landmarks are not an adequate substitute for lymphangiography in defining pelvic lymph node location for the treatment of cervical cancer with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(1):167-72. doi:10.1016/0360-3016(95)02055-1.
22. Ambrose J, Hounsfield G. Computerized transverse axial tomography. *Br J Radiol*. 1973;46(542):148-9. doi:10.1259/0007-1285-46-552-1023.
23. Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, et al. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol*. 1999;51(1):71-8. doi:10.1016/S0167-8140(99)00038-9.
24. Olofsen-van Acht MJ, Quint S, Seven M, et al. Three-dimensional treatment planning for postoperative radiotherapy in patients with node-positive cervical cancer. Comparison between a conventional and a conformal technique. *Strahlenther Onkol*. 1999;175(9):462-9. doi:10.1007/s000660050037.
25. Vargo JA, Kim H, Choi S, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(5):1091-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.08.013.
26. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(1):261-6. doi:10.1016/S0360-3016(01)01664-9.
27. Rose BS, Aydogan B, Liang Y, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):800-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.010.
28. Simpson DR, Song WY, Moiseenko V, et al. Normal tissue complication probability analysis of acute gastrointestinal toxicity in cervical cancer patients undergoing intensity modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e81-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.12.012.
29. Huang J, Gu F, Ji T, et al. Pelvic bone marrow sparing intensity modulated radiotherapy reduces the incidence of the hematologic toxicity of patients with cervical cancer receiving concurrent chemoradiotherapy: a single-center prospective randomized controlled trial. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):180. doi:10.1186/s13014-020-01606-3.
30. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):542-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
31. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(3):542-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
32. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat. Oncol*. 2018;13(1). doi:https://doi.org/10.1186/s13014-018-1126-7.
33. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):83-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.017.
34. Wang W, Meng Q, Hou X, et al. Efficacy and toxicity of image-guided intensity-modulated radiation therapy combined with dose-escalated brachytherapy for stage IIB cervical cancer. *Oncotarget*. 2017;8(61):102965-102973. doi:10.18632/oncotarget.22434.
35. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(4):185-96. doi:10.1016/j.clon.2013.11.031.
36. Bondar L, Hoogeman M, Mens JW, et al. Toward an individualized target motion management for IMRT of cervical cancer based on model-predicted cervix-uterus shape and position. *Radiother Oncol*. 2011;99(2):240-5. doi:10.1016/j.radonc.2011.03.013.
37. Liang Y, Bydder M, Yashar CM, et al. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):406-14. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.04.044.
38. Shelley CE, Barraclough LH, Nelder CL, et al. Adaptive Radiotherapy in the Management of Cervical Cancer: Review of Strategies and Clinical Implementation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33(9):579-590. doi:10.1016/j.clon.2021.06.007.
39. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(1):111-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
40. Tod MC, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *the british journal of radiology*. 1938;11(132):809-24. doi:10.1259/0007-1285-11-132-809.
41. Tod M, Meredith WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri—a revised "Manchester Method." *Br. J. Radiol*. 1953;26(305):252-7. doi:10.1259/0007-1285-26-305-252.
42. Haie-Meder C, Ptter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005;74(3):235-45. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.015.

43. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78(1):67-77. doi:10.1016/j.radonc.2005.11.014.
44. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010;96(2):153-60. doi:10.1016/j.radonc.2010.06.004.
45. Viswanathan AN, Erickson B, Gaffney DK, et al. Comparison and consensus guidelines for delineation of clinical target volume for CT- and MR-based brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):320-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.005.
46. Sturdza AE, Knott J. Image-guided brachytherapy in cervical cancer including fractionation. *International Journal of Gynecologic Cancer [Internet] [cited 2021 Oct 19].* 2022;32(3):273-80. Available from: <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>. doi: 10.1136/ijgc-2021-003056.
47. Dimopoulos JC, Kirisits C, Petric P, et al. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):83-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.041.
48. Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, et al. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2010;94(2):173-80. doi:10.1016/j.radonc.2010.01.001.
49. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retro-EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):434-440. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.020.
50. Serban M, Kirisits C, de Leeuw A, et al. Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(5):1052-1062. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.12.019.
51. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol.* 2012;103(3):305-13. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.007.
52. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120(3):428-433. doi:10.1016/j.radonc.2016.03.011.
53. Haas JA, Witten MR, Clancey O, et al. CyberKnife Boost for Patients with Cervical Cancer Unable to Undergo Brachytherapy. *Front Oncol.* 2012;2:25. doi:10.3389/fonc.2012.00025.
54. Albuquerque K, Tumati V, Lea J, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Radiation Therapy as a Boost for Locally Advanced Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):464-471. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.10.042.
55. Hashimoto S, Shibamoto Y, Iwata H, et al. Whole-pelvic radiotherapy with spot-scanning proton beams for uterine cervical cancer: a planning study. *J Radiat Res.* 2016;57(5):524-532. doi:10.1093/jrr/rrw052.
56. Song WY, Huh SN, Liang Y, et al. Dosimetric comparison study between intensity modulated radiation therapy and three-dimensional conformal proton therapy for pelvic bone marrow sparing in the treatment of cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11(4):3255. doi:10.1120/jacmp.v11i4.3255.
57. Dinges E, Felderman N, McGuire S, et al. Bone marrow sparing in intensity modulated proton therapy for cervical cancer: Efficacy and robustness under range and setup uncertainties. *Radiother Oncol.* 2015;115(3):373-8. doi:10.1016/j.radonc.2015.05.005.
58. Marnitz S, Włodarczyk W, Neumann O, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation - an intraindividual comparison. *Radiat Oncol.* 2015;10:91. doi:10.1186/s13014-015-0402-z.
59. Lin LL, Kirk M, Scholey J, et al. Initial Report of Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Posthysterectomy Patients With Gynecologic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):181-189. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2205.
60. Vyffhuis MAL, Fellows Z, McGovern N, et al. Preserving Endocrine Function in Premenopausal Women Undergoing Whole Pelvis Radiation for Cervical Cancer. *Int J Part Ther.* 2019;6(1):10-17. doi:10.14338/IJPT-D-19-00061.1.

Поступила в редакцию 02.11.2022
 Прошла рецензирование 29.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

V.A. Solodkiy, V.A. Titova, G.A. Panshin

Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology,
 Moscow, the Russian Federation

Over the past two decades, radiotherapy paradigms have completely shifted from a two-dimensional (2D) imaging based solely on anatomical bone landmarks to patient-specific, three-dimensional (3-D) image-based internal dosimetry. The new approaches take into account differences in tumor size, position and organs at risk (OARs), which helps to more accurately deliver focal radiotherapy doses to the targets while maximizing OAR dose sparing.

This article briefly outlines the advances in remote radiotherapy (RRT) and automated brachytherapy (ABT) for the treatment of locally advanced cervical cancer. At the same time the study focuses in the evolution process from 2D to 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), followed by intensity-modulated radiation therapy (IMRT), which has now become the standard of planning and delivering RRT. Advances in brachytherapy (BT) are discussed, in particular the shift from the Manchester low-dose-rate BT system to the adaptive 3D Image-Guided Brachytherapy (3D-IGABT) that has been cur-

rently introduced. In this context, the paper highlights recent large cohort studies that have shown significant improvements in local control (LC) and reductions in toxicity associated with the use of 3D-IGABT technology. Finally, the study provides a brief summary of other emerging technologies in radiotherapy for invasive locally advanced cervical cancer.

Keywords: locally advanced cervical cancer, remote radiotherapy, brachytherapy, evolution of radiotherapy technologies

For citation: Solodkiy V.A., Titova V.A., Panshin G.A. Evolutionary development of radiotherapy technologies in locally advanced cervical cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):15-23. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-15-23

Сведения об авторах

Солодкий Владимир Алексеевич, д-р. мед. наук, проф., академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 9556-6556, Author ID: 440543. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>.

Титова Вера Алексеевна, д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 9410-6747, Author ID: 451290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>.

**Паншин Георгий Александрович*, д-р. мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; SPIN-код: 3159-5642, Author ID: 756633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, g.a.panshin@mail.ru.

Solodkiy Vladimir Alekseevich, MD, DSc (Med.), Prof., Academician of RAS, Director, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; Author ID: 440543, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>, SPIN-code: 9556-6556.

Titova Vera Alekseevna, MD, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; Author ID: 451290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9927-7832>, SPIN-code: 9410-6747.

**Panshin Georgy Alexandrovich*, MD, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Treatment of Oncological Diseases, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Radiology, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997; g.a.panshin@mail.ru, Author ID: 756633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, SPIN-code: 3159-5642.

*В.А. Загоруйко, А.К. Носов, М.С. Князева, Н.А. Щекутеев,
А.Ю. Малыгин, Д.А. Савкин, С.А. Проценко*

Перспективы применения микроРНК (MIR-371, MIR-302, MIR-372, MIR-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями

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

В данном литературном обзоре представлены последние данные клинических исследований, изучающих возможность применения микроРНК в качестве потенциального биологического маркера у больных герминогенными опухолями.

Низкая чувствительность и специфичность стандартных опухолевых маркеров, используемых при диагностике и лечении больных герминогенными опухолями, привела к поиску и изучению новых маркеров. Одним из таких биологических маркеров является микроРНК. Это одноцепочечные РНК, подавляющие синтез белка или инициирующие деградацию мРНК.

По данным актуальных клинических исследований данные молекулы могут быть использованы для внедрения в клиническую практику и потенциально влиять на принятие клинических решений при лечении больных герминогенными опухолями.

Ключевые слова: микроРНК, опухолевые маркеры, биомаркер, герминогенные опухоли
Для цитирования: Загоруйко В.А., Носов А.К., Князева М.С., Щекутеев Н.А., Малыгин А.Ю., Савкин Д.А., Проценко С.А. Перспективы применения микроРНК (MIR-371, MIR-302, MIR-372, MIR-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями. Вопросы онкологии. 2023;69(1):24-29. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29

Введение

Герминогенные опухоли (ГО) – это группа злокачественных новообразований, происходящих из первичной зародышевой клетки. Благодаря эффективным методам диагностики, проведению платиносодержащей терапии вместе с передовыми хирургическими методами лечения, успешному излечению подлежит примерно 95% всех пациентов с ГО и более чем 70% пациентов с распространенной формой заболевания [1, 2].

Тактика ведения больных ГО во многом зависит от уровня сывороточных онкомаркеров, та-

ких как α -фетопротеин (АФП), β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ). В настоящее время эти маркеры используются, как основные предиктивные и прогностические факторы в тактике ведения больных, однако только 50-60% гистологических вариантов ГО экспрессируют один или несколько из этих маркеров [3, 4]. Одним из перспективных маркеров в данной области, является микроРНК. Это одноцепочечные РНК, которые влияют на экспрессию генов посттранскрипционно посредством связывания и взаимодействия с мРНК с помощью комплементарных последовательностей в 3'-нетранслируемой области, таким образом микроРНК подавляют синтез белка или инициируют деградацию мРНК с помощью эффекторного комплекса РНК-интерференции [5]. В настоящей статье представлен систематический обзор современных знаний о микроРНК в качестве прогностического и предиктивного маркера ГО.

Исследование микроРНК в сыворотке крови

Впервые в литературе данные по исследованию miR-371a-3p в сыворотке крови были опубликованы в 2011 г. в исследовании M.J. Murtagh и соавт., экспрессия данного кластера была обнаружена у пациента детского возраста с опухолью желточного мешка [6]. При дальнейшем исследовании данного вопроса в 2012 г. экспрессия этой же микроРНК в сыворотке крови была обнаружена и у взрослых пациентов на ранних стадиях заболевания, при этом в группе контроля (здоровые мужчины) данный кластер микроРНК не был обнаружен, эти же данные подтвердились в ряде нескольких небольших исследований [7–11]. Важно отметить, что по данным литературы экспрессия miR-371a-3p не была обнаружена при исследовании 24 злокачественных опухолей, не относящихся к ГО, что свидетельствует о специфичности данного маркера для ГО [12]. В совокупности на основании выводов этих исследований можно сделать четыре основных заключения. Во-первых, уровни двух кластеров микроРНК, специфичных для

зародышевых и стволовых клеток, были повышены в сыворотке крови взрослых пациентов с ГО, но не у здоровых людей. Во-вторых, уровень экспрессии микроРНК напрямую зависит от гистологического варианта ГО. В-третьих, данные исследований показали тесную взаимосвязь между уровнем микроРНК и ответом на лечение. В-четвертых, циркулирующие микроРНК стабильны в сыворотке крови и могли быть анализированы с помощью методов ПЦР. В целом, эти исследования предоставили первые доказательства наличия циркулирующих микроРНК в крови у больных ГО.

Диагностический потенциал микроРНК

В последующих исследованиях была проведена систематическая оценка чувствительности и специфичности нескольких кластеров циркулирующих микроРНК в сыворотке крови в качестве первичной диагностики ГО. Наибольшая точность была отмечена для miR-371a-3p: в трех исследованиях ROC-кривая (AUC) составила 0,929, 0,943 и 0,951, чувствительность – 84,7%, 88,7% и 89%, специфичность – 99%, 93,4% и 90% соответственно [11, 13, 14] (табл. 1). Учитывая эти данные, стало ясно, что miR-371a-3p столь же чувствителен для диагностики ГО, как и панель микроРНК, изначально считавшихся необходимыми для постановки диагноза [11, 13–16].

В 2019 г. проспективное исследование, в котором исследовался уровень miR-371a-3p в сыворотке крови у 616 пациентов с ГО подтвердило диагностическую точность данного метода, при этом AUC составил 0,958 (95% [ДИ] 0,942–0,974) для I стадии и 0,998 (95% [ДИ] 0,995–1,0) для II и III стадии заболевания. Для семиномных ГО чувствительность составила 89,8%, специфичность – 96,1%, 95% и 96,1% для несемин-

номных ГО. При этом позитивное предиктивное значение (ППЗ) составило 97,2%, а негативное предиктивное значение 82,7% [17]. В другом исследовании, оценивающем уровень miR-371a-3p в плазме крови, сообщалось о специфичности и ППЗ в 100% для обнаружения ГО [18]. Было продемонстрировано, что miR-371a-3p помогает выявить ГО, несмотря на нормальные показатели стандартных опухолевых маркеров [19].

Ранняя стадия заболевания: принятие решений о лечении пациентов при I и II стадии заболевания с помощью микроРНК

Гипотеза о том, что микроРНК могут быть ценным инструментом для принятия решений при ранних стадиях ГО, основана на данных о том, что уровень экспрессии данных молекул меняется на фоне проводимого лечения и может отражать течение заболевания на молекулярном уровне [21]. Период полураспада микроРНК при I стадии заболевания составляет <24ч [22, 23]. При метастатическом процессе скорость полураспада зависит от тяжести заболевания, но по данным исследований быстрее, чем у стандартных опухолевых маркеров [21, 22, 24–26]. Уровень miR-371a-3p также отличается у пациентов со II и III стадиями заболевания в сравнении с I стадией, AUC составляет 0,759 (95% [ДИ] 0,715–0,803) [17]. Уровень miR-371a-3p значительно снижается после выполнения орхфуникулэктомии у 91,77% пациентов с местным опухолевым процессом и у 82,4% при метастатическом процессе [17].

Последовательные измерения циркулирующих miR-371a-3p подтвердили эффективность лечения у 151 пациента с I стадией заболевания, находящихся под активным наблюдением. Уровень экспрессии значительно снижался после проведения орхфуникулэктомии, отмечено

Таблица 1. Анализ AUC микроРНК для первичной диагностики ГО

Кластер микроРНК	Значение AUC		
	Syring [11]	Dieckmann [17]	Van Agthoven [13]
MiR-371a-3p	0.929	0.943	0.951
MiR-372	<0.9	0.788	не исследовалась
MiR-373	<0.9	0.769	0.888
MiR-367	<0.9	0.817	0.861

Таблица 2. Потенциальная диагностическая значимость определения miR-371a-3p в плазме крови [20]

	Диагностика	Ранние стадии заболевания	Мониторинг лечения	Остаточная опухоль после окончания химиотерапии
Чувствительность	70.8-100%	83.4-100%	83.4-92.2%	82.6-100%
Специфичность	61-100%	60.1-100%	60.1-100%	58-100%
AUC	0.89-0.970	0.76-0.965	0.759	0.874-0.921

повышение уровня маркера при рецидиве заболевания, и его снижение после проведения химиотерапии. У пациентов при выявлении рецидива заболевания уровень miR-371a-3p повышался в 94,1% случаев, при этом только у 38% пациентов отмечался повышенный уровень стандартных маркеров. Риск рецидива заболевания не был связан с повышенным уровнем miR-371a-3p после выполнения орхфуникулэктомии. Примечательно, что серийный мониторинг miR-371a-3p позволил раньше выявить рецидив заболевания, по сравнению с измерениями стандартных маркеров [27]. В настоящий момент не проводились исследования по оценке влияния уровня циркулирующих микроРНК на тактику лечения ГО.

Мониторинг системной лекарственной терапии

Первые сообщения о том, что уровень микроРНК может отражать ответ на проведение системной противоопухолевой лекарственной терапии, были получены в 2011 г. из сообщения о клиническом случае, в котором показано снижение уровня кластера miR-372 во время химиотерапии, что соответствовало снижению уровня АФП и улучшению клинического течения ГО яичка [28].

Последующие исследования предоставили дополнительные данные, подтверждающие эффективность изучения экспрессии микроРНК в качестве маркера мониторинга лечения ГО [14, 21, 22, 29, 30]. По данным исследований при изучении уровня экспрессии miR-371a-3p возможно отличить местно-распространенную стадию заболевания от метастатической, чувствительность данного метода составила 83,4%, специфичность 60,1% [17, 21]. Снижение уровня miR-371a-3p в сыворотке крови после проведения химиотерапии отражает эффективность лечения, причем значимое снижение уровня маркера отмечено в период между проведением первого и второго цикла химиотерапии [17, 21, 30]. Более того, вероятно, скорость снижения уровня экспрессии зависит от степени тяжести заболевания. При II стадии заболевания уровень miR-371a-3p значительно снизился между первым и вторым циклами, после чего значительного снижения не наблюдалось, тогда как при III стадии заболевания значительное снижение произошло между первым и вторым циклами, а затем между вторым и третьим циклами химиотерапии. Таким образом, повторные измерения уровня miR-371a-3p во время химиотерапии может дать ценную информацию об ответе на лечение даже при нормальных показателях АФП, β -ХГЧ, ЛДГ, что представляет особую ценность

при оценке эффективности лечения семинозных ГО [17]. Уровень miR-371a-3p по данным исследователей является значимым прогностическим маркером, поскольку сообщалось о более низкой общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с высоким уровнем miR-371a-3p до начала химиотерапии [21]. Однако зависимость между исходом заболевания и уровнем микроРНК уменьшилась после того, как были произведены корректировки в соответствии с группами прогноза по IGCCCG, эти данные позволяют предположить, что микроРНК может служить лишь дополнительным маркером при оценке тяжести заболевания.

Заключение

Рассмотренные в данном обзоре данные свидетельствуют о том, что экспрессия miR-371a-3p в плазме крови является потенциально новым опухолевым маркером, наряду со стандартными сывороточными маркерами. Вопрос в том, действительно ли miR-371a-3p является тем маркером, который может быть применен в клинической практике. Явным плюсом данного биомаркера является то, что повышенный уровень микроРНК в сыворотке крови был обнаружен только у пациентов с ГО, отсутствовал у опухолей яичек другого происхождения [6, 13] и у пациентов с другими злокачественными новообразованиями [12].

Многие исследования показали, что сывороточный уровень miR-371a-3p отражает стадию заболевания [19, 26, 31] и зависит от размера первичной опухоли [17, 19]. Диагностическая точность miR-371a-3p наиболее высока при метастатическом заболевании с большим объемом опухолевой массы (AUC 0,998), однако даже при I стадии заболевания данный биомаркер по-прежнему обладает высокой чувствительностью (AUC 0,958). Вполне вероятно, что существует порог обнаружения, ниже которого miR-371a-3p не будет обладать диагностической значимостью. Это следует из исследований по изучению miR-371a-3p у больных семинозными ГО с диаметром опухоли <1 см, в которых чувствительность метода упала до 58% [17], также в случае неоплазии *in situ*, чувствительность маркера снижается до 50% [32].

Несмотря на подавляющее число опубликованных положительных результатов, доказательства в поддержку miR-371a-3p не лишены недостатков. Существенным недостатком является ретроспективный характер большинства исследований, а также малое количество пациентов, набранных в некоторые из них. Таким образом, конкретная информация часто определяется одним исследованием, что является причиной

того, что формальный мета-анализ не представляется возможным. Хотя использование miR-375 в качестве опухолевого маркера обладает большим потенциалом, данные, представленные на сегодняшний день, противоречивы. Необходимы дополнительные исследования, направленные на решение клинических задач.

После теоретического внедрения miR-371a-3p в клиническую практику возникнет вопрос о том, будут ли классические маркеры полностью заменены анализами на основе микроРНК. Хотя ЛДГ легко может быть исключен, учитывая его низкую чувствительность и специфичность, вполне вероятно, что АФП и β -ХГЧ будут продолжать играть свою роль; это дешевые, основанные на сывороточных белках тесты, которые составляют основу современной системы стадирования и прогнозирования. Классические маркеры по-прежнему играют важную роль в добавлении дополнительной информации к гистологическому исследованию, что оказывает влияние на тактику лечения.

Вероятно, miR-371a-3p будет использоваться в тех случаях, для которых низкая точность стандартных маркеров до сих пор препятствовала их применению. Таким образом, ожидается, что изучение уровня miR-371a-3p будет играть важную роль в наблюдении за больными ГО. Предполагается, что во время наблюдения можно будет избежать многих процедур визуализации, что позволит сэкономить средства и снизить кумулятивную дозу радиации для отдельных пациентов. Серийные измерения miR-371a-3p могут служить важным маркером для мониторинга эффективности химиотерапии и в конечном итоге обеспечить средства для подбора более индивидуализированного лечения.

Выводы

Циркулирующие микроРНК, и в частности miR-371a-3p, являются многообещающим новым инструментом, способным потенциально решить отдельные проблемы, связанные с неудовлетворенными клиническими потребностями при ГО. Валидация имеющихся в настоящее время доказательств ожидается от текущих проспективных исследований, которые в конечном итоге могут открыть дверь для клинического применения микроРНК, как прогностического и предиктивного маркера ГО.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Mar 1]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2016;13(12):715–25. doi: 10.1038/nrurol.2016.170.
4. Murray MJ, Coleman N. A new generation of biomarkers for malignant germ cell tumours. *Nat Rev Urol.* 2012;9(6):298–300. doi: 10.1038/nrurol.2012.86.
5. Croce CM, Calin GA. MiRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell.* 2005;122(1):6–7. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.036.
6. Belge G, Grobely F, Radtke A. et al. Serum levels of microRNA-371a-3p are not elevated in testicular tumours of non-germ cell origin. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(2):435. doi: 10.1007/s00432-020-03429-x.
7. Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T. et al. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2012;107(10): 1754–60. doi: 10.1038/bjc.2012.469.
8. Belge G, Dieckmann KP, Spiekermann M. Serum levels of microRNAs miR-371-3: a novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors? *Eur Urol.* 2012;61(5):1068–9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.037.
9. Dieckmann K-P, Spiekermann M, Balks T. et al. MicroRNA miR-371a-3p - A novel serum biomarker of testicular germ cell tumors: Evidence for specificity from measurements in testicular vein blood and in neoplastic hydrocele fluid. *Urol Int.* 2016;97(1):76–83. doi: 10.1159/000444303.
10. Pelloni M, Coltrinari G, Paoli D. et al. Differential expression of miRNAs in the seminal plasma and serum of testicular cancer patients. *Endocrine.* 2017;57(3):518–27. doi: 10.1007/s12020-016-1150-z.
11. Syring I, Bartels J, Holdenrieder S. Circulating serum miRNA (miR-367-3p, miR-371a-3p, miR-372-3p and miR-373-3p) as biomarkers in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol.* 2015;193(1):331–7. doi: 10.1016/j.juro.2014.07.010.
12. Spiekermann M, Belge G, Winter N. et al. MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker. *Andrology.* 2015;3(1):78–84. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00269.x.
13. Van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test). *Oncotarget.* 2016;8(35):58037–49. doi: 10.18632/oncotarget.10867.
14. Dieckmann K-P, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol.* 2017;71(2):213–20. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.029.
15. Gillis AJM, Rijlaarsdam MA, Eini R, et al. Targeted serum miRNA (TSMiR) test for diagnosis and follow-up of (testicular) germ cell cancer patients: a proof of principle. *Mol Oncol.* 2013;7(6):1083–92. doi: 10.1016/j.molonc.2013.08.002.
16. Mørup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, et al. Evaluation of Circulating miRNA Biomarkers of Testicular Germ Cell Tumors during Therapy and Follow-up—A Copenhagen Ex-

- perience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):759. doi: 10.3390/cancers12030759.
17. Dieckmann K-P, Radtke A, Geczi L, et al. Serum levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: Results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1412-23. doi: 10.1200/JCO.18.01480.
 18. Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: Plasma miR371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3090-8. doi: 10.1200/JCO.18.02057.
 19. Badia RR, Abe D, Wong D, et al. Real-world application of pre-orchietomy miR-371a-3p test in testicular germ cell tumor management. *J Urol*. 2021;205(1):137-44. doi: 10.1097/JU.0000000000001337.
 20. Leão R, Albersen M, Looijenga LHJ, et al. Circulating MicroRNAs, the next-generation serum biomarkers in testicular germ cell tumours: A systematic review. *Eur Urol*. 2021;80(4):456-66. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.006.
 21. Mego M, Agthoven T, Gronesova P, et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1128. doi: 10.1111/jcmm.14013.
 22. Lobo J, Gillis AJM, van den Berg A, et al. Identification and validation model for informative liquid biopsy-based microRNA biomarkers: Insights from germ cell tumor in vitro, in vivo and patient-derived data. *Cells*. 2019;8(12):1637. doi: 10.3390/cells8121637.
 23. Radtke A, Hennig F, Ikogho R, et al. The novel biomarker of germ cell tumours, Micro-RNA-371a-3p, has a very rapid decay in patients with clinical stage 1. *Urol Int*. 2018;100(4):470. doi:10.1159/000488771.
 24. Dieckmann K-P, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: Frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int*. 2019;75(4):376. doi:10.1155/2019/5030349.
 25. Van Agthoven T, Eijkenboom WMH, Looijenga LHJ. MicroRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*. 2017;40(4):379-88. doi: 10.1007/s13402-017-0333-9.
 26. Anheuser P, Radtke A, Wülfing C, et al. Serum levels of MicroRNA371a-3p: A highly sensitive tool for diagnosing and staging testicular germ cell tumours: A clinical case series. *Urol Int*. 2017;99(1):98. doi: 10.1159/000477446.
 27. Lobo J, Leão R, Gillis AJM, et al. Utility of serum miR-371a-3p in predicting relapse on surveillance in patients with clinical stage I testicular germ cell cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):483-91. doi: 10.1016/j.euo.2020.11.004.
 28. Murray MJ, Halsall DJ, Hook CE. Identification of microRNAs From the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(1):119-25. doi: 10.1309/AJCP0E11KEYZCJHT.
 29. Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor. *J Urol*. 2018;200(1):126-35. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.068.
 30. Rosas Plaza XR, van Agthoven T, Meijer C, et al. MiR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as serum biomarkers in metastatic testicular germ cell cancers before, during and after chemotherapy. *Cells*. 2019;8(10). doi: 10.3390/cells8101221.
 31. Shen H, Shih J, Hollern DP, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep*. 2018;23(11):3392-406. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.039.
 32. Radtke A, Cremers J-F, Kliesch S, et al. Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(11):2383-92. doi: 10.1007/s00432-017-2490-7.

Поступила в редакцию 24.08.2022
 Прошла рецензирование 14.10.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*V.A. Zagoruiko, A.K. Nosov, M.S. Knyazeva,
 N.A. Shchekuteev, A.Yu. Malygin, D.A. Savkin,
 S.A. Protsenko*

Prospects for the application of microRNAs (miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as biomarkers in patients with germ cell tumors

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

This review presents the latest clinical studies data exploring microRNA that can have a potential value as biological marker in patients with germ cell tumors.

Common tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with germ cell tumors are not sensitive and not specific enough. This induced studies and search for new tumor markers. One of such biomarkers is microRNA. These are single-stranded RNAs that inhibit protein synthesis or initiate mRNA degradation.

Current clinical studies suggest that these molecules can be used in clinical practice and can potentially influence clinical decision-making in the treatment of patients with germ cell tumors.

Keywords: microRNA, tumor markers, biomarker, germ cell tumors

For citation: Zagoruiko VA, Nosov AK, Knyazeva MS, Shchekuteev NA, Malygin AYU, Savkin DA, Protsenko SA Prospects for the application of microRNAs (miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as biomarkers in patients with germ cell tumors. *Voprosy onkologii*. 2023;69(1):24-29. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29

Сведения об авторах

Загоруйко Валентина Андреевна, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID 0000-0001-7508-8383; zagoruikoval@gmail.com.

Носов Александр Константинович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением онкоурологии, ст. науч. сотр., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; nakuro@yandex.ru.

Князева Маргарита Сергеевна, мл. науч. сотр. лаборатории субклеточных технологий с группой онко-эндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; margo9793@gmail.com.

Щекутеев Никита Андреевич, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; dr.Shchekuteev@gmail.com.

Малыгин Артур Юрьевич, асп. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; arturmalygin197@gmail.com.

Савкин Дмитрий Алексеевич, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; savkdima@yandex.ru.

Проценко Светлана Анатольевна, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, зав. отделением противоопухолевой терапии, проф. отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; s.protsenko@list.ru.

Zagoruiko Valentina Andreevna, MD, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>; zagoruikoval@gmail.com.

Nosov Alexander Konstantinovich, MD, PhD (Med.), Head of the Surgical Department of Oncology, Senior Researcher, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; nakuro@yandex.ru.

Knyazeva Margarita Sergeevna, Junior Researcher of the Laboratory of Subcellular Technologies with the Oncoendocrinology Group, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; margo9793@gmail.com.

Shchekuteev Nikita Andreevich, MD, Oncologist, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; dr.Shchekuteev@gmail.com.

Malygin Artur Yurevich, PG student, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; arturmalygin197@gmail.com.

Savkin Dmitry Alekseevich, RMP, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; savkdima@yandex.ru.

Protsenko Svetlana Anatolevna, DSc (Med.), Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Department of Anticancer Therapy, Prof. of the Department of Postgraduate Studies and Residency of the Department of Educational and Methodological Work, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758; s.protsenko@list.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: соматические и герминальные мутации

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

²ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА, Москва

³ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, г. Смоленск

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

Меланома имеет самую высокую мутационную нагрузку среди солидных опухолей. Идентифицировано множество связанных с меланомой соматических и герминальных мутаций в генах, ряд из которых так называемых «драйверных генов», вероятнее всего, включаются в опухолевую прогрессию и являются основными в молекулярной классификации меланомы. В этой части обзора приведен анализ изменений в генах *KIT*, *NF1*, *RAC1*, в зависимости от источника первичной опухоли. Приводятся последние данные о герминальных и соматических мутациях в генах *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* и др., обнаруженных в меланоме, анализ которых позволяет дополнить знания о причинных механизмах возникновения заболевания.

Ключевые слова: меланома, драйверные гены, соматические, герминальные мутации, молекулярные подтипы, обзор

Для цитирования: 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: соматические и герминальные мутации. Вопросы онкологии. 2023;69(1):30-37. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-30-37

Введение

Меланома относится к наиболее летальным злокачественным новообразованиям и, по последним данным, частота возникновения заболевания продолжает расти. Эта опухоль с высоким метастатическим потенциалом, поэтому актуальной является оценка прогрессирования меланомы. Эпидемиологические исследования выявили наряду с воздействием УФО генетически детерминированные фенотипы, такие как рыжие волосы, бледная кожа, множественные меланоцитарные невусы, являющиеся факторами риска развития меланомы. Идентифицированы различные, связанные с меланомой, генетиче-

ские изменения, соматические и герминальные мутации. Большинство соматических мутаций в меланоме участвуют в дерегуляции сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), который для этого заболевания является путем высокой онкогенной и терапевтической значимости. Ряд генов из этого каскада так называемых «драйверных генов», вероятнее всего, включаются в опухолевую прогрессию и являются основными в молекулярной классификации меланомы. В этой части обзора проведен анализ современных данных изменений в генах *KIT*, *NF1*, *RAC1* в зависимости от источника первичной опухоли. Приводится последняя информация о герминальных и соматических мутациях в генах *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* и др., обнаруженных в меланоме, анализ которых позволяет дополнить знания о причинных механизмах возникновения заболевания. Обзор представляет критическое обобщение имеющихся современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Ген *KIT*, изменения в котором были идентифицированы как потенциальные драйверы в прогрессии меланомы [1]. Важность потери функции протоонкогена *KIT* в развитии пигментных расстройств обнаружено у мышей и у человека [2]. В норме *KIT* экспрессируется во время развития меланоцитов, включается в меланомогенез и выживание меланоцитов во время миграции от неврального гребня [3]. Ген *KIT* принадлежит к семейству рецепторов фактора роста стволовых клеток с тирозинкиназной активностью, кодирует с-Kit тирозин-киназный рецептор (или CD117), который представляет собой III тип трансмембранного рецептора тирозинкиназы (RTKs), состоит из 5 экстраклеточных доменов, трансмембранного домена и внутриклеточных доменов с внутренней тирозинкиназной активностью [3]. Лигандом *KIT* является фактор стволовых клеток (stem-cell factor, SCF), также известный как c-kit ligand. Связывание его лиганда с экстраклеточным доменом индуцирует димеризацию *KIT* с последующим аутофосфорилированием тиро-

зиновых остатков, которые становятся «стыковочными узлами» для нескольких белков. Это первый сигнал, за которым следует каскад, приводящий к активации множественных нижестоящих эффекторов, включая MAPK/ERK, PI3K/Akt и JAK/STAT, phospholipase C-γ, и Src family [4]. Эти сигнальные пути могут быть активированы c-Kit независимо или одновременно и интегрироваться в сигнальный каскад [4]. *KIT* мутации встречаются в 1-3% всех меланом, имеют неоднородное распределение по гену, чаще всего (примерно в трети всех случаев) обнаруживаются в экзоне 11 (L576P) или экзоне 13 (K642E). Обе мутации приводят к конститутивной тирозинкиназной активности c-Kit и последующей активации путей MAPK и PI3K/AKT [4]. Клинически *KIT* мутации обычно встречаются в меланомах у пожилых людей (≥60 лет) и не обнаруживаются в меланомах на конечностях, не имеют связи с гистологическим типом меланомы. Выявляются мутации и/или увеличение числа копий гена в акральных (21%) или меланомах слизистых оболочек (18%), преимущественно вульвовагинальных, чем синоназальных [5]. Мутации/амплификации *KIT* встречаются в 28% меланом кожи, хронически подвергающихся воздействию солнца, не встречаются на коже без хронической инсоляции и в редких случаях обнаруживаются в меланоме конъюнктивы глаза [6]. Интересно отметить, что в некоторых меланомах активация *KIT* может служить ранним сигналом для неопластического роста. Это предположение основано на наблюдающейся высокой экспрессии c-Kit протеина в доброкачественных невусах [7]. В других работах было обнаружено снижение c-Kit экспрессии в вертикальной фазе роста и при инвазии меланомы (от поверхностной к инвазивной и к метастатической меланоме) [8]. Потеря экспрессии c-Kit при прогрессировании меланомы до сих пор полностью не объяснена, однако позволила предположить, что ген *KIT* обладает функциями, подавляющими опухоль [8]. В этом смысле интересным является исследование Dhal и соавт., где показано, что в меланомах промотор гена *KIT* является мишенью для гиперметилирования, что приводит к его подавлению. Авторы предположили, что негативная регуляция *KIT* во время прогрессирования меланомы может способствовать избеганию гиперстимуляции через путь ERK1/2, которая может привести к аресту клеточного цикла и сенесценции [9]. В то же время для гена *KIT* во многих других опухолях четко определена роль в качестве онкогена, включая GIST, мелкоклеточный рак легкого и острый миелоидный лейкоз, при которых активирующие мутации *KIT* наблюдались у 70–80% случаев [9]. Полученные данные отражают сложную функцию *KIT* при меланоме, которая

варьирует в зависимости от конкретных условий клетки и состояния окружающей среды. В более поздних работах было показано, что онкогенная роль отдельных генов может быть тканеспецифичной [10].

Изучение *KIT* мутаций в разных подтипах меланом показало, что *BRAF* и *NRAS* мутации не перекрываются с *KIT* мутациями, но иногда ассоциируются с увеличением числа копий этого гена. Интересно, что мутации в *KIT* почти не возникают в сочетании с мутациями *BRAF* (V600E) и *NRAS* (G12/Q61), что предполагает эпистатическое, некомплементарное взаимодействие генов [10]. В то же время в меланомах без изменений в *BRAF* и *NRAS* были обнаружены мутации и/или амплификации в *KIT*, или изменения в *NF1* [7]. Чтобы понять наблюдаемые биологические и клинические различия между молекулярными подтипами, сообществом Cancer Genome Atlas (TCGA) Network было предложено классифицировать меланому кожи на группы: *BRAF*, *NRAS*, *NF1* и трижды-дикого типа (трижды-ДТ). Около 22% меланом трижды-ДТ содержали *KIT* аберрации [11]. В дальнейшем предложенная классификация не нашла широкого применения, но наличие мутаций и сложных структурных перестроек в гене *KIT* или трижды-ДТ у пациентов может иметь прогностическую ценность с точки зрения терапевтических мишеней. Иматиниб и нилотиниб являются основными ингибиторами c-KIT, хотя вариант таргетной *KIT* терапии для пациентов не является достаточно эффективной. Использование ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) имело лучший эффект у пациентов, несущих в опухоли точечные мутации в *KIT* (77%), по сравнению с *KIT* амплификацией в опухоли (18%) [12]. Считается, что причиной относительно слабого ответа пациентов на *KIT* ингибиторы могут быть сопутствующие мутации *NRAS*, которые описаны у пациентов с *KIT* мутациями. Поэтому перед использованием ингибитора *KIT* рекомендуется исключить мутации *NRAS*, так как это приводит к активации сигнального пути ниже *KIT* [1]. Повидимому, функциональная роль *KIT* мутации в инициации и прогрессии меланомы зависит от места её возникновения и так же, как *BRAF* и *NRAS*, выделяется в патогенезе меланомы. Однако прогностическое значение разделения меланомы по типу мутаций нуждается в дальнейшем исследовании [12].

Ген *NF1* (neurofibromin 1), один из самых крупных генов-онкосупрессоров связанных с заболеваниями человека. Состоит из 60 экзонов, кодирует протеин NF1 (нейрофибромин) – Ras-специфический GTPase (ГТФаза)-активирующий белок, и включает множество функциональных доменов [13]. Наиболее изучен домен, связанный

с GTPase, который негативно регулирует RAS, катализируя гидролиз активной формы RAS-GTP (гуанозинтрифосфата), до неактивной формы-RAS-GDP (гуанозиндифосфата), подавляя сигнал RAS/MAPK каскада в нисходящем направлении. Поэтому потеря функции нейробиомина вследствие мутаций в гене *NF1* является функциональным эквивалентом активации гена *RAS* [14]. Ras GTPases-связанный домен взаимодействует со многими сигнальными путями, включая RAF/MEK/ERK – каскад митоген-активированной протеинкиназы, участвует в контроле клеточного роста [14]. Протеин NF1 также функционирует еще в двух сигнальных путях – PI3K/mTOR и cAMP, которые могут быть запущены негативной регуляцией гена *NF1* [15, 16]. Недавние молекулярные исследования продемонстрировали высокую частоту возникновения мутации в экзонах и низкую в интронах гена *NF1*, что характерно для драйверных мутаций. Мутации *NF1* встречаются примерно в 14% от общего числа образцов меланомы. В среднем образцы с мутацией *NF1* характеризуются более высокой мутационной нагрузкой. Среди образцов меланомы не несущих наиболее частые BRAF/NRAS мутации и при этом имеющих признаки УФ-повреждения, доля имеющих мутацию *NF1* составляет примерно 70% [16]. Большинство мутаций *NF1* приводит к потере функции гена (нонсенс, сдвиг рамки считывания, сайта сплайсинга), обнаруживаются в 10-15% меланом пациентов. Эти мутации чаще возникают на коже, постоянно подвергающейся воздействию солнца [17]. Клинически *NF1* мутации возникают у лиц старшего возраста, ассоциируются с плохой выживаемостью, их частота имеет гендерные различия. На момент постановки диагноза, большая часть *NF1* мутаций в опухоли отмечены у мужчин [18]. Изучение роли *NF1* в меланомогенезе показало, что инактивация *NF1* является дополнительным генетическим изменением, которое, взаимодействуя с онкогенным *BRAF*, преодолевают онкоген индуцированную сенесценцию, функционирующую как защитный ответ на патологические клеточные сигналы, приводя к аресту пролиферации меланоцитов [19].

Для пациентов с подтипами *RAS*, *NF1* меланомой или трижды диким типом, применяемые варианты терапии обычно не имеют эффективного ответа, кроме иммунотерапии [18]. Более того обнаружено, что потеря функции *NF1* (мутация или делеция) уменьшает терапевтический ответ и вызывает устойчивость к BRAF-ингибиторам, хотя остается чувствительность к ингибиторам MEK [20].

Ген *RAC1*. Геномное секвенирование меланомы идентифицировало новые гены, соматиче-

ские мутации которых участвуют в меланомогенезе. Онкоген *RAC1* (ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) является ферментом гидролаз (GTPases), членом семейства малых гуанозинтрифосфатаз (GTP-связывающих протеинов), кодирует Rho GTPase (из суперсемейства Ras гуанозин-5'-трифосфат [GTP]-связывающих белков), которые играют ключевую роль в организации и подвижности клеточного цитоскелета. Ген *RAC1*, как и *RAS*, циклически переключается между GTP-активной и GDP-неактивной формами, активируя или дезактивируя GTPases. А поскольку мутантный протеин остается в большинстве своем в активной GTP-связанной форме, его эктопическая экспрессия увеличивает степень пролиферации и миграции нормальных меланоцитов [21].

В гене *RAC1* идентифицирована мутация (P29S) – аминокислотная замена пролина на серин, которая индуцируется заменой C>T в дипиримидиновом сайте, вызванной УФ-повреждением [22]. Мутация *RAC1*(P29S) считается третьей по частоте драйверной мутацией в меланоме, подвергающейся воздействию солнечной инсоляции и наиболее частой мутацией в семействе Rho GTPase. Она встречается примерно в 10% меланом и имеет тенденцию сочетаться с *BRAF* или *NRAS* мутациями [21, 22]. В отличие от *BRAF* и *NRAS*, мутаций *RAC1* в доброкачественных невусах не обнаружено [23]. Клинически мутации *RAC1* имеют гендерные различия и преобладают в меланомах у мужчин на голове и шее (12,8%) по сравнению с 2,4% – у женщин. Ко времени диагностики меланомы с мутацией *RAC1*^{P29S} ассоциируются с увеличенной толщиной, митотической активностью, изъязвлением и метастазами в лимфоузлах [24]. Мутации *RAC1*^{P29S} были обнаружены в таких опухолях как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода, поджелудочной железы, указывая на роль этих мутаций в канцерогенезе разных опухолей [25]. Существует мнение, что *RAC1*^{P29S} играет особую роль в ранней трансформации, усиливая миграцию и пролиферацию клеток, что подтверждается его присутствием в первичной меланоме [24]. Кроме того, показано, что в меланоцитах экспрессия *RAC1*^{P29S}, кооперируясь с онкогенным *BRAF* или с потерей *NF1*, стимулирует развитие опухоли [22]. Хотя имеется ограниченная информация о функциональной роли *RAC1* (P29S) как «двигателя» в патогенезе меланомы и как причины лекарственной устойчивости, исследования *in vitro* продемонстрировали, что мутация *RAC1*^{P29S} придает опухоли устойчивость к лечению ингибиторами RAF и MEK [22]. В других исследованиях у пациентов с мутациями *RAC1*^{P29S}, по сравнению с образцами меланомы *RAC* дикого типа,

наблюдалась повышенная экспрессия PD-L1. Полученные данные подтвердили возможность *RAC1*^{P29S} влиять на стимулирование прогрессии опухоли за счет подавления противоопухолевого иммунного ответа и о потенциальной возможности использования антител против PD-1 или против PD-L1 для лечения пациентов, у которых есть эта мутация [26].

Другие геномные подтипы меланомы. Ген *CDKN2A* – самый известный ген, герминальные мутации которого с высокой пенетрантностью ассоциированы с семейной меланомой. Семейной считается меланома, встречающаяся у 3-х близких родственников. Около 45% семейных меланом связаны с мутациями в гене *CDKN2A* и гене *CDK4*. Ген-супрессор *CDKN2A* кодирует два разных протеина: p16INK4A и p14ARF. В физиологических условиях p16INK4A ингибирует протеинкиназу, циклинзависимую киназу 4 (CDK4)/циклин D1 (CCND1) и участвует в пути контроля клеточного цикла RB1 и p14ARF, связывает белок p53 стабилизирующий *MDM2* (the murine-double-minute) в сигнальном пути p53. Тем самым, ген *CDKN2A* включается в регуляцию двух критических регуляторных клеточных циклов p16/CDK4/ cyclinD1, вовлеченных в меланомогенез. Как было показано в полногеномно-ассоциированном изучении меланомы (GWAS), этот путь может быть важным не только при семейной меланоме [27]. Пациенты с герминальной мутацией ассоциируются с синдромом *CDKN2A* семейных множественных атипичных родинок и меланом, при котором риск развития меланомы составляет 47% против 15% для пациентов без мутации [28]. В случаях семейной меланомы наличие множественных меланоцитарных и/или атипичных невусов на коже родственников должно вызывать подозрение на герминальную мутацию *CDKN2A*, носители которой имеют высокий риск развития множественных первичных меланом и неоплазий внутренних органов, особенно рака поджелудочной железы [28]. Следует отметить, что небольшое количество семейных меланом связано с мутацией в гене *CDK4*, пациенты фенотипически похожи на тех, кто имеет мутации *CDKN2A*. Соматические мутации в *CDKN2A* (в основном делеции) встречаются в 13% опухолей и также вовлечены в сигнальный путь p16/CDK4/cyclinD1 меланомогенеза [29].

Выявление герминальных мутаций в других генах и анализ этих больных стали причиной распознавания новых семейных синдромов, включающих меланомы и другие опухоли. Соматические мутации гена *BAP1* впервые описаны в агрессивных случаях увеальных меланом. В недавних исследованиях обнаружены герминальные *BAP1* мутации, связанные с семей-

ной меланомой. Ген *BAP1* (BRCA1-associated Protein1) является установленным опухолевым супрессором, связывается с протеином BRCA1, участвует в восстановлении повреждений ДНК, контроле клеточного цикла, модификации хроматина, запрограммированной гибели клеток и иммунном ответе. Герминальные мутации *BAP1* является причиной BAP1-опухоль предрасполагающего синдрома (BAP1-Tumor Predisposition Syndrome) (BAP1-TPDS, OMIM#614327), который включает возникающие у родственников в молодом возрасте: увеальную меланому, меланому кожи, атипичные интрадермальные опухоли, злокачественную мезотелиому, рак почки и, в более старшем возрасте, другие неоплазии внутренних органов [30, 31]. Патогенные мутации *BAP1* связаны с плохим прогнозом. Механизм перестроек, гомозиготных делеций, миссенс-мутаций гена, влияющих на фенотип заболевания, пока не совсем понятен [31, 32]. Следует отметить, что для увеальной меланомы специфичными являются активирующие мутации в генах *GNAQ* или *GNAI1* (83%), в то время как мутации в генах *BAP1*, *SF3B1* и *EIFAX* связаны с отдельными, не перекрывающимися подтипами [33, 34].

Ген *TERT*. Интересные данные получены при изучении онкогена *TERT*. Оказалось, что ген часто мутирует при меланоме, а при изучении семейных меланом выявлены герминальные *TERT* мутации [35]. Экспрессия гена *TERT* (telomerase reverse transcriptase) строго регулируется, возникает во время раннего эмбрионального развития и остается репрессированным в большинстве соматических клеток взрослого человека. Однако реактивация теломеразы происходит в более чем 90% неоплазий [36]. Изучение доброкачественных и диспластических невусов показало, что они или содержат мало теломеразы, или не содержат её вовсе, однако в большинстве меланом наблюдается её значительная активность [37]. Герминальные и соматические *TERT* мутации необычны тем, что возникают чаще не в кодирующем, а в промоторном регионе гена, приводя к его увеличенной экспрессии. Ген *TERT* кодирует каталитическую единицу, входящую в состав фермента теломеразы, которая являясь нуклеопротеиновым комплексом (РНК-белковым комплексом), добавляет тандемные повторы 6 нуклеотидов-ТТАGGG к 3'-концу цепи ДНК в области теломер и отвечает за поддержание длины теломеры. Активация теломеразы является критическим шагом в процессе увеличения длины теломеры, что приводит к безграничному росту клеток, уходу от старения и гибели [35, 38]. Выявленные мутации в гене *TERT* (горячие точки С>Т, СС>ТТ) первоначально были приняты за признаки УФ-повреждения, однако эти

мутации выявлялись в опухолях внутренних органов, не имеющих экспозиции к УФО, таким образом, предполагается участие других путей [39]. *TERT* мутации описаны в 69% всех меланом и 86% меланом кожи [38]. Эти мутации имеют гораздо меньшую частоту в меланомах слизистых оболочек [40]. Клинически меланомы кожи с *TERT* мутациями имеют увеличенную толщину, изъязвления, высокий митотический индекс и часто ассоциируются с *BRAFV600E* мутацией, агрессивным течением и плохим прогнозом заболевания [38]. В недавнем исследовании была обнаружена *TERT*-мутация у 8% пациентов с множественной первичной меланомой [41]. Пока остается не вполне понятным, участвует ли ген *TERT* в инициации или в прогрессии меланомы [38].

Хотя небольшое число пациентов имеют мутации, предрасполагающие к ассоциированным с меланомой опухолевым синдромам, их идентификация привела к открытию роли ключевых генов, включая *MITF*, *PTEN*, *TP53*. Мутации в гене *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) увеличивают риск развития меланомы, предположительно действуя как онкоген [42]. Пациенты с герминальными *MITF* мутациями имеют на коже множественные атипичные невусы, тенденцию к развитию меланомы в молодом возрасте и семейную историю меланомы. Кроме того, герминальная миссенс-мутация *MITF(E318K)* у носителей 5-кратно увеличивает риск развития меланомы кожи и рака почки. Характеризуя эти две неоплазии, авторы предположили генетическую основу для их совместного возникновения [43, 44]. Мутации в гене супрессоре *PTEN* встречаются в <10% меланом и являются причиной синдрома Коудена. В меланоме *PTEN* мутации часто сосуществуют с мутациями *BRAF*, но являются взаимоисключающими с *NRAS*. Они могут ограничивать ответ на ингибирование *BRAF*, кроме того, участвовать в исключении Т-клеток из микроокружения опухоли и отсутствии ответа на иммунотерапию [45].

Мутации *TP53* встречаются в 15% меланом и появляются во время развития опухоли с признаками (TCGA) УФ-повреждения. В меланомах с мутациями в любом из генов *BRAF*, *NRAS*, *NF1* часто обнаруживаются мутации *TP53*, но в опухолях тройного дикого типа преобладает амплификация гена *MDM2* [46]. Недавно при экзомном секвенировании парных образцов норма/опухоль 135 больных с меланомой обнаружены мутации в генах *ARID2*, *PPP6C*, *MAP2K1*, *SNX31*, *TACCI*, каждый из которых имеет большую долю мутаций (C>T), вызванных УФ-повреждением, а также во многих других генах, функцию которых в меланомогенезе пока трудно интерпретировать

[47]. Из множества характерных для меланомы соматических мутаций в генах только небольшое число известны как функционально значимые «драйверные гены», тогда как большинство известны как «пассажиры» [48]. В поддержку существования отдельной природы возникновения этого заболевания, в источнике данных сайта <https://www.mycancergenome.org/content/> сообщалось, что *BRAF* мутации встречаются в 37-50% меланом, *NRAS* – в 13-25%, *KIT* – в 2-8%, *NF1* – в 12%. Причем частота этих мутаций намного ниже в меланомах, возникших на коже с хроническим УФ повреждением. Есть вероятность, что возникающие на коже мутации, постоянно подвергающейся воздействию солнечного света, не играют главной роли в прогрессии опухоли. Об этом свидетельствуют исследования мутаций в генах *BRAF* и *NRAS*, которые не выявили классических признаков мутагенеза (C>T). Кроме того, установлено, что опухоль не возникает из-за одной мутации в генах, таких как *BRAF*, *NRAS*, *RAC*, *NF1*, явно участвующих в росте и прогрессировании меланомы, или любом другом «драйверном» гене. Чтобы индуцировать развитие меланомы требуется взаимодействие между драйверной мутацией и другими генетическими событиями, происходящими в сигнальных путях, которые могут вмешиваться в биологический процесс трансформации меланоцитов [49].

Заключение

В развитии меланомы участвует различные варианты изменений многих генов и клеточных сигнальных путей, связанных или не связанных с солнечным повреждением, наиболее изученные из которых: MAPK/ERK, PI3K/Akt, cAMP, p16/CDK4/cyclinD и др., где дополнительные мутации могут вмешиваться в патогенез. Продолжающиеся открытия новых генов, нарушения функции которых обнаруживаются в меланоме, говорят о том, что генетическое понимание и расшифровка неопластической трансформации меланоцитов представляют собой источник для изучения и разработки новых клинических методов диагностики, прогноза и поиску путей успешного лечения этого заболевания.

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

Источников финансирования не было.

ЛИТЕРАТУРА

- Meng D, Carvajal RD. KIT as an oncogenic driver in melanoma: an update on clinical development. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):315-323. doi: 10.1007/s40257-018-0414-1.
- Yoshida H, Nishikawa S-I, Okamura H, et al. The role of c-kit proto-oncogene during melanocyte development in mouse. In vivo approach by the in utero microinjection of anti-c kit antibody. *Dev Growth Differ.* 1993;35:209-20. doi: 10.1111/j.1440-169x.1993.00209.x.
- Pham DDM, Guhan S, Tsao H, et al. kit and melanoma: biological insights and clinical implications. *Med J.* 2020;61(7):562-71. doi: 10.3349/ymj.2020.61.7.562.
- Terazawa S, Imokawa G. Signaling cascades activated by UVB in human melanocytes lead to the increased expression of melanocyte receptors, endothelin B receptor and c-KIT. *Photochem Photobiol.* 2018;94(3):421-431. doi: 10.1111/php.12848.
- Slipicevic A, Herlyn M. KIT in melanoma: many shades of gray. *J Invest Dermatol.* 2015;135 (2):337-8. doi: 10.1038/jid.2014.417.
- Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res.* 2018;28(4):259-70. doi: 10.1097/CMR.0000000000000454.
- Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. *J Cutan Pathol.* 2003;30(9):539-47. doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00090.x.
- Isabel Zhu Y, Fitzpatrick JE. Expression of c-kit (CD117) in Spitz nevus and malignant melanoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33(1):33-7. doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00420.x.
- Dahl C, Abildgaard C, Riber-Hansen R, et al. KIT is a frequent target for epigenetic silencing in cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2014;135(2):516-24. doi: 10.1038/jid.2014.372.
- Beadling C, Ek Jacobson-Dunlop, F Stephen Hodi, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):6821-8. doi: 10.1158/1078-0432.
- Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified kit arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(26):3182-90. doi: 10.1200/jco.2012.47.7836.
- Larribere L, Utikal J. Multiple roles of NF1 in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(4):417-25. doi: 10.1111/pcmr.12488.
- Nagy Á, Garzuly F, Kálmán B. A neurofibromin-1 gén kóros elváltozásai daganatos betegségekben [Pathogenic alterations within the neurofibromin gene in various cancers (Hung.)]. *Magy Onkol.* 2017;61(4):327-336.
- Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell.* 2001;104(4):593-604. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00245-8.
- Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;28(1):E8. doi: 10.3171/2009.11.FOCUS09221.
- Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47(9):996-1002. doi: 10.1038/ng.3361.
- Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol.* 2017;11(4):438-451. doi: 10.1002/1878-0261.12050.
- Maertens O, Johnson B, Hollstein P, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov.* 2013;3(3):338-49. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0313.
- Ranzani M, Alifrangis C, Perna D, et al. BRAF/NRAS wild-type melanoma, NF1 status and sensitivity to trametinib. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(1):117-9. doi: 10.1111/pcmr.12316.
- Davis MJ, Ha BH, Holman EC, et al. RAC1P29S is a spontaneously activating cancer-associated GTPase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(3):912-7. doi: 10.1073/pnas.1220895110.
- Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet.* 2012;44(9):1006-14. doi: 10.1038/ng.2359.
- Melamed RD, Aydin IT, Rajan GS, et al. Genomic characterization of dysplastic nevi unveils implications for diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):905-9. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.017.
- Mar VJ, Wong SQ, Logan A, et al. Clinical and pathological associations of the activating RAC1 P29S mutation in primary cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(6):1117-25. doi: 10.1111/pcmr.12295.
- Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157-60. doi: 10.1126/science.1208130.
- Vu HL, Rosenbaum S, Purwin TJ, et al. RAC1 P29S regulates PD-L1 expression in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(5):590-8. doi: 10.1111/pcmr.12392.
- Barrett JH, Taylor JC, Bright C, et al. Fine mapping of genetic susceptibility loci for melanoma reveals a mixture of single variant and multiple variant regions. *Int J Cancer.* 2015;136(6):1351-60. doi: 10.1002/ijc.29099.
- Helgadottir H, Höiom V, Tuominen R, et al. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(11):djw135. doi: 10.1093/jnci/djw135.
- Bishop DT, Demenais F, Iles MM, et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet.* 2009;41(8):920-5. doi: 10.1038/ng.411.
- Toussi A, Mans N, Welborn J, et al. Germline mutations predisposing to melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2020;47(7):606-16. doi: 10.1111/cup.13689.

31. Battaglia A. The Importance of Multidisciplinary Approach in Early Detection of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Clinical Management and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:37-47. doi: 10.4137/CMO.S15239.
32. Masclef L, Ahmed O, Estavoyer B, et al. Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression. *Cell Death Differ.* 2021;28(2):606-625. doi: 10.1038/s41418-020-00709-4.
33. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175-80. doi: 10.1038/nature22071.
34. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2191-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
35. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013;339(6122):959-61. doi: 10.1126/science.1230062.
36. Xu L, Li S, Stohr BA. The role of telomere biology in cancer. *Annu Rev Pathol: Mechan of Dis.* 2013;8(1):49-78. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164030.
37. Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, et al. Understanding TERT promoter mutations: a common path to immortality. *Mol Cancer Res.* 2016;14(4):315-23. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0003.
38. Griewank KG, Murali R, Puig-Butille JA, et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju246. doi: 10.1093/jnci/dju246.
39. Vinagre J, Pinto V, Celestino R, et al. Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker? *Virchows Arch.* 2014;465(2):119-33. doi: 10.1007/s00428-014-1608-4.
40. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science.* 2013;339(6122):957-9. doi: 10.1126/science.1229259.
41. Egberts F, Bohne AS, Krüger S, et al. Varying Mutational Alterations in Multiple Primary Melanomas. *J Mol Diagn.* 2016;18(1):75-83. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.07.010.
42. Goding CR, Arnheiter H. MITF-the first 25 years. *Genes Dev.* 2019;33(15-16):983-1007. doi: 10.1101/gad.324657.119.
43. Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, et al. Characteristics of the coexistence of melanoma and renal cell carcinoma. *Cancer.* 2010;116(24):5716-24. doi: 10.1002/cncr.25562.
44. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011;480(7375):94-8. doi: 10.1038/nature 10539.
45. Aguisa-Toure' AH, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci.* 2011;69(9):1475-91. doi:10.1007/s00018-011-0878-0.
46. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
47. 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.
48. 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.
49. Halaban R. RAC1 and melanoma. *Clin Ther.* 2015;37(3):682-5. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.027.

Поступила в редакцию 03.10.2022
 Прошла рецензирование 15.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

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

Melanoma, molecular genetic aspects of etiopathogenesis: somatic & germinal mutations

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

³Smolensk State Medical University, Smolensk, the Russian Federation

⁴Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

Melanoma has the highest mutation load among all solid tumors. Multiple somatic and germinal mutations associated with melanoma have been identified in various genes. Tumor progression is likely to include a number of so-called 'driver genes'. The molecular classification of melanoma is largely based on these genes. This part of the review analyzes the changes in the *KIT*, *NFI*, *RAC1* genes, according to the source of the primary tumor. The study provides the latest data on germinal and somatic mutations in *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* genes, and on other variants found in melanomas. The analysis allows to cover some gaps in understanding of causal mechanisms of the disease.

Keywords: melanoma, driver genes, somatic, germline mutations, molecular subtypes, review

For citation: Kazubskaya TP, Mekheda LV, Trofimov EI, Fomina LYa, Kharkevich GYu, Belysheva TS, Kozlova VM, Sorokina CS, Fridman MV Melanoma, molecular genetic aspects of etiopathogenesis: somatic & germinal mutations. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):30-37. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-30-37

Сведения об авторах

Казубская Татьяна Павловна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, +7(917)589-58-92, oncogen5@ronc.ru.

Мехеда Лариса Владимировна, канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>; cytolog@ronc.ru.

Трофимов Евгений Иванович, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела Лор-онкологии ФГБУ НМИЦ Оториноларингологии ФМБА, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 30, стр.2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>; trofimov_48@inbox.ru.

Фомина Лилия Яшаровна, мл. науч. сотр. лаборатории клинической цитологии НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>; +7(917)589-58-92, 3050244@gmail.com.

Харкевич Галина Юрьевна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ХОМЛ № 12 (онкодерматологии), НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-22>; +7(926)815-31-63, tel./fax: +7 (495)324-12-65, gkharkevich@mail.ru.

Бельшева Татьяна Сергеевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>; +7(499)324-26-85; +7(926)262-56-03, klinderma@bk.ru.

Козлова Валентина Михайловна, врач – генетик научно-консультативного отделением НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>; +7(903)590-06-23, valentina-mk2011@yandex.ru.

Сорокина София Сергеевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, 145902, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; +7(910)598-63-76, sonya_srk@mail.ru.

Фридман Марина Владиславовна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории системной биологии и вычислительной генетики Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, д. 3 б; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>; marina-free@mail.ru.

Kazubskaja Tatiana Pavlovna, DSc (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: oncogen5@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820.

Mekheda Larisa Vladimirovna, PhD (Med.), Head, Laboratory of Clinical Cytology, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: lmeheda@gmail.com, +79104010503, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>.

Trofimov Evgeny Ivanovich, DSc (Med.), Chief Researcher, Department of ENT Oncology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, 2/30 Volokolamskoye Shosse, Moscow, Russia, 125310, e-mail: trofimov_48@inbox.ru, +79104230376, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>.

Fomina Liliya Yasharovna, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Cytology, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: 3050244@gmail.com, +79175895892, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>.

Kharkevich Galina Iurevna, MD, PhD (Med.), Leading Researcher, Dept. of Biotherapy Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: gkharkevich@mail.ru, +7 495 324 1265, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-22>.

Belysheva Tatiana Sergeevna, DSc (Med.), Leading Researcher, Scientific Advisory Division, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: klinderma@bk.ru, +79262625603, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>.

Kozlova Valentina Mikhailovna: Geneticist, Scientific Advisory Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru, +7(903) 590-06-23, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>.

Sorokina Sofia Sergeevna, Faculty of Medicine Student, Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya st., Smolensk, Russia, 145902, e-mail: sonya_srk@mail.ru.

Fridman Marina Vladislavovna, PhD (Bio.), Researcher, Laboratory of Systems Biology and Computational Genetics, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, 3 b Gubkina st., Moscow, Russia, 119991, e-mail: marina-free@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>.

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1, 2}

Статус низкой экспрессии HER2 — инновационная концепция в дифференцированном подходе к выбору терапии пациентов с тройным негативным раком молочной железы

¹Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
²ФГБУ «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва

Введение. Группа РМЖ с тройным негативным фенотипом (РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}) неоднородна. По ранним представлениям клиницистов анти-HER2-таргетная терапия не может быть использована при РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}. С клинической разработкой новых конъюгатов на основе анти-HER2-антитело-линкер-цитостатик, эксперты все чаще высказываются за необходимость пересмотра критериев оценки статуса «низкая экспрессия HER2» среди известных молекулярных подтипов РМЖ, включая РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}.

Цель исследования. Обобщение научных данных о значении статуса «низкая экспрессия HER2» в выборе HER2-таргетной терапии пациентов с РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}.

Материалы и методы. Исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой платформы PubMed / Medline и системы Google.

Результаты. Доля РМЖ со статусом «низкая экспрессия HER2» составляет около 50% и 35% в целом для РМЖ и для группы РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-} соответственно. Модернизация алгоритмов выбора терапии при РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-} обосновывается, в том числе многообещающими результатами исследований эффективности применения конъюгатов на основе анти HER2 — антител при HER2-низкоположительных опухолях. Например, по предварительным данным при метастатическом HER2-низкоположительном HR-негативном РМЖ прирост медианы выживаемости без прогрессирования по сравнению с ХТ может составить до 5,6 мес (8,5 по сравнению с 2,9 мес.; ОР 0,46, 95% ДИ [0,24, 0,89]), а медианы общей выживаемости до 9,9 — мес. (18,2 по сравнению с 8,3; ОР 0,48, 95% ДИ [0,24, 0,95]).

Заключение. Понимание гетерогенности HER2-статуса и дальнейшая клиническая разработка критериев для назначения анти HER2-таргетных конъюгатов может привести

к существенному изменению стандарта лечения по крайней мере у 1/3 всех пациентов с РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}, для которых исчерпаны многие опции терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, таргетная терапия, HER2

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Статус низкой экспрессии HER2 — инновационная концепция в дифференцированном подходе к выбору терапии пациентов с тройным негативным раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):38-44. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-38-44

Введение

В структуре причин онкологической смертности у женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает доминирующие позиции во всем мире [1, 2]. У 15-20% пациентов [3] заболевание протекает особенно неблагоприятно с резистентностью к стандартной терапии и сопровождается отсутствием или крайне низкой экспрессией [4] в опухолевых клетках трех типов рецепторных мишеней воздействия для гормоно- / таргетных препаратов. А именно: эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (экспрессия <1% по результатам иммунного окрашивания [5]); рецепторов-2 эпидермального фактора роста человека [5], что расценивается, как тройной негативный фенотип РМЖ, РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-} [4]. Методы комбинированного лечения, включающие оперативное лечение, лучевую и системную химиотерапию остаются преобладающими в выборе алгоритмов ведения пациентов с РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-}. При этом различные молекулярные варианты РМЖ^{ЭР-ЛР-HER2-} отличаются по чувствительности к передовой лекарственной иммунотерапии [6]. Современные научные данные свидетельствуют, что группа опухолей с тройным негативным фенотипом неоднородна [3]. В частности, эксперты пришли к необходимости пересмотра критериев

HER2-негативного рака для известных молекулярных подтипов РМЖ [7].

В России в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» поставлены государственные задачи, предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных до 185 случаев на 100 тыс. населения [8]. Популяризация в медицинской практике российских мегаполисов прорывных методологий лечения больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-} полностью отвечает целям Федерального проекта.

К сожалению, в отечественной медицинской литературе уделено недостаточно внимания вопросам адаптации дифференцированных подходов к лечению больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-}, в том числе по результатам пересмотра у пациентов оценок экспрессии HER2 с установлением статуса «низкая экспрессия». Целью данной научной работы стало обобщение научных сведений о значении статуса низкой экспрессии HER2 в определении персонализированных алгоритмов терапии пациентов с тройным негативным РМЖ.

Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой платформы PubMed / Medline и системы Google. В поисковых строках использовались словарные формы: «breast cancer», «HER2-low», «triple negative», «clinical trials», «2022» и др. Отбирали ключевые работы за 2021-2022 гг., опубликованные на русском, английском и нидерландском языках.

Результаты

По итогам ранних клинических разработок первого анти-HER2-таргетного препарата (трастузумаб), HER2-положительный РМЖ определялся как опухоли с результатами оценок иммуногистохимическим методом (ИHC) 3+ при окрашивании HER2 или как ИHC 2+ с амплификацией гена *HER2* по результатам выполнения анализа методом гибридизации *in situ* (ISH) [7]. Остальные опухоли классифицировались как РМЖ^{HER2-}.

Однако, в мире уже давно и успешно разрабатывается принципиально новый подход к классификации HER2-статуса (рис. 1), позволяющий определить значительную подгруппу (доля пациентов до 40%) среди больных РМЖ^{ЭР-ЛП-HER2-}, у которых анти-HER2-таргетная терапия цитотоксическими конъюгатами может оказаться клинически эффективной.

В инновационной терапевтической концепции HER2-отрицательный РМЖ предлагается подразделять на две категории: HER2-низкоположительный (ИHC 2 + без амплификации гена *HER2* по ISH или ИHC 1 +) и HER2-отрицательный (балл ИHC 0, без окрашивания [HER2-ИHC 0]) [7].

Доля РМЖ со статусом «низкая экспрессия HER2» составляет 50% и 35% в целом для всего РМЖ и для подгруппы РМЖ с тройным негативным фенотипом соответственно [11]. Эта инновационная концепция начала привлекать дополнительное внимание в свете получения результатов клинических исследований лекарственной эффективности и безопасности новых анти-HER2-таргетных средств, включая трастузумаб дерукстекан и трастузумаб дуокармазин [7].

На практике по данным ряда литературных источников доля HER2-низкоположительного РМЖ значительно варьирует от 45% до 55% для РМЖ в целом, и его гетерогенность может ассоциироваться с показателями экспрессии гормональных рецепторов (HR) [7, 12]. Среди классических случаев HER2-негативного РМЖ, статус «низкая экспрессия HER2» чаще регистрировался при HR-позитивных, чем HR-негативных опухолях [13] от HER2-0 (ИHC-0 (47,3% по сравнению с 35,4% — в первичных опухолевых очагах; 53,8% по сравнению с 36,25% в очагах рецидивирующего рака). Было доказано, что HER2-низкоположительный РМЖ представляет собой особую собирательную молекулярную подгруппу РМЖ, значительно отличающуюся от HER2-нулевого РМЖ по характеристикам экспрессии HR, клеточной пролиферации, грэйдингу, ответу на неoadьювантную химиотерапию [12]. Клинические исследования подтверждают предиктивное значение HER2-статуса [12].

Отмечено, что HER2-низкоположительный статус может быть легко установлен в условиях работы аккредитованной централизованной патоморфологической лаборатории. Для определения HER2-статуса могут успешно применяться клинические рекомендации Американского общества клинической онкологии / Американской коллегии патоморфологов, хотя для внедрения биомаркера «HER2-низкоположительный статус» в повсеместную рутинную клиническую практику в целях определения пациентов-кандидатов для назначения определенных опций лечения требуется дополнительная стандартизация исследований в патоморфологических лабораториях [12].

Несмотря на то, что некоторые исследователи указывают на лимитированный набор опций для терапии пациентов подгруппы с низким уровнем экспрессии HER2, разработаны новые цитотоксические конъюгаты (например, трастузумаб дерукстекан [6]), на основе анти-HER2 антител, эффективные у этих пациентов (рис. 2). Успех предварительных клинических исследований конъюгатов свидетельствует в пользу концепции применения инструментов селективной элиминации клеток РМЖ экспрессирующих белки HER2.

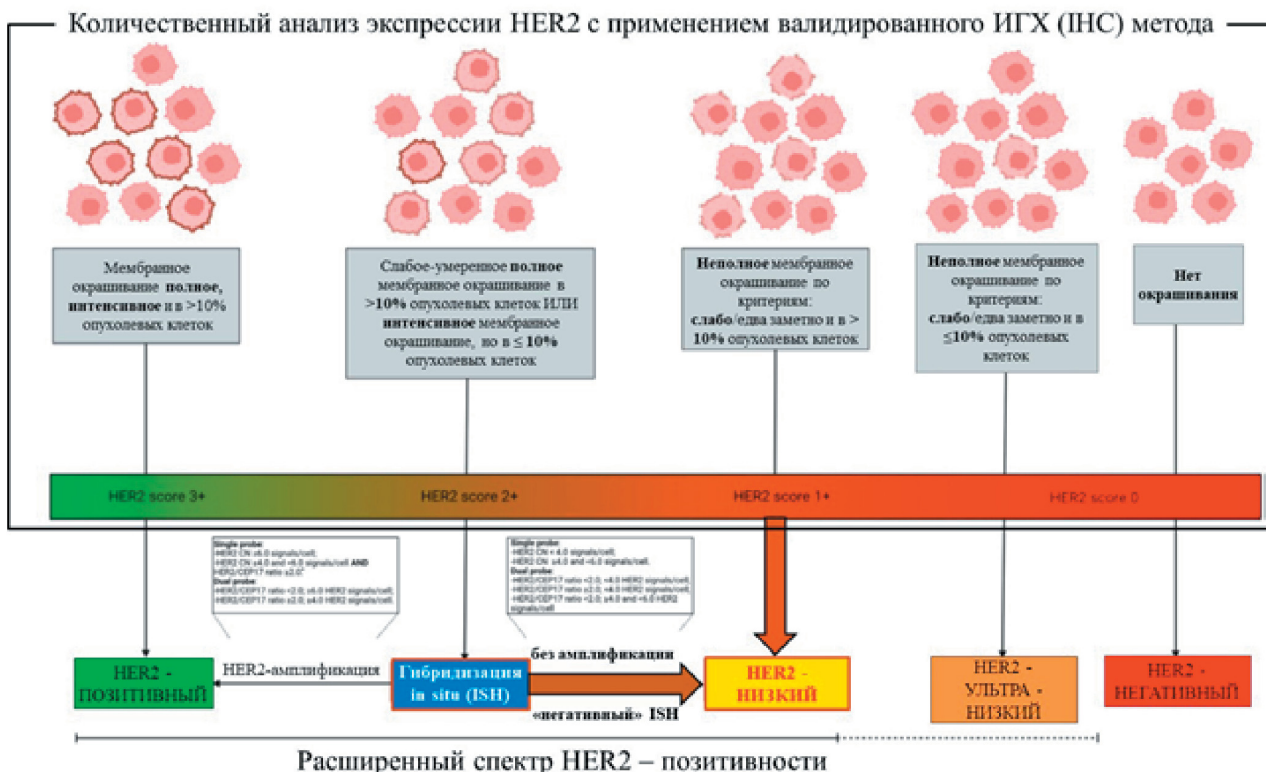
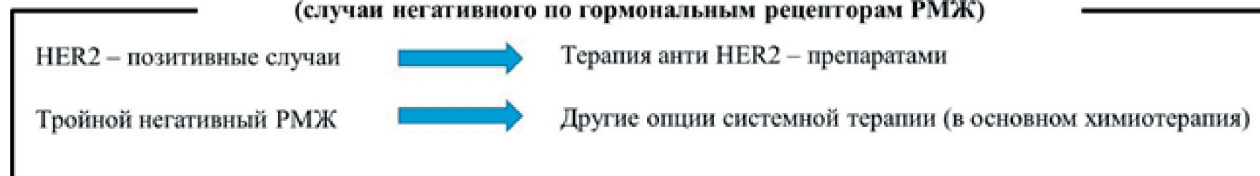


Рис. 1. Алгоритм определения спектра экспрессии HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP. Критериями заболевания с HER2 — низкоположительным статусом являются: IHC 2+ с отрицательным баллом ISH или IHC 1+ (адаптировано и переведено на русский язык из Venetis и соавт. 2022 [10])

Стратегии лекарственной терапии, применяемые в настоящее время (случаи негативного по гормональным рецепторам РМЖ)



Перспективные направления разработок новых стратегий лечения (случаи РМЖ с тройным негативным фенотипом)

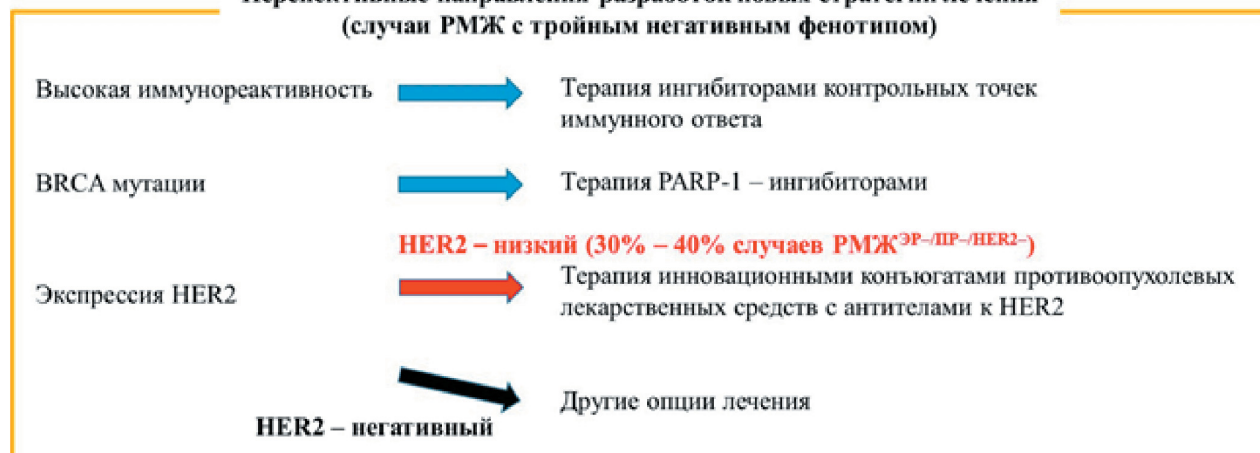


Рис. 2. Перспективы модернизации стратегии выбора терапии на основе инновационной оценки экспрессии HER2 при РМЖЭР-/ПР-/HER2-. По ранним представлениям клиницистов анти-HER2-терапия не может быть использована при РМЖЭР-/ПР-/HER2-. Современные клинические разработки, однако, свидетельствуют в пользу существования вариантов лечения, основанных на применении конъюгатов лекарственных средств с антителами к HER2. Изучение количественной и качественной гетерогенности HER2 может привести к появлению прорывных технологий лечения пациентов с РМЖЭР-/ПР-/HER2-, для которых исчерпаны многие другие опции противоопухолевой лекарственной терапии (адаптировано и переведено на русский язык с незначительными изменениями из: Kurozumi и соавт. 2021 [14]; открытая общая лицензия на использование и распространение материалов: Creative Commons Attribution License [CC BY 3.0], «...which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited»: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Подобные конъюгаты включают моноклональное антитело против антигена, ассоциированного с опухолью, ковалентный линкер и активный цитотоксический элемент [7]. В последние годы доказано, что белок HER2 является перспективной якорной молекулой для доставки противоопухолевых элементов. В частности отмечено, что классические таргетные средства, воздействующие на HER2-опосредованный путь малоэффективны у пациентов с низкой экспрессией HER2, но трастузумаб дерукстекан захватывается опухолевыми клетками, оснащенными HER2 рецепторами (даже с небольшой плотностью), путем интернализации после связывания с HER2-антигеном, в результате внутри целевых клеток-мишеней высвобождается цитотоксическое соединение, достаточно избирательно повреждающее ДНК опухоли и вызывающее гибель клеток РМЖ.

Следует отметить, что такая таргетная доставка цитотоксинов к клеткам РМЖ повышает терапевтическую активность химиотерапевтических средств. До конца неизученные противоопухолевые эффекты также наблюдаются в HER2-негативных клетках РМЖ, окружающих HER2-экспрессирующие клетки («эффект клеток-свидетелей»). Продолжается изучение механизмов комплексных противоопухолевых эффектов таргетных конъюгатов. Это позволяет и далее развивать перспективные научные подходы с применением лекарственных конъюгатов в качестве средств для лечения РМЖ с низкой экспрессией HER2-антигена, включая обоснование алгоритмов дифференцированной терапии группы опухолей с тройным негативным фенотипом.

В текущей практике продолжается анализ результатов рандомизированных исследований 3 фазы с трастузумабом дерукстеканом при РМЖ с низким уровнем HER2 [5]. Ряд конъюгатов уже одобрен регуляторными органами, а многие другие находятся на разных этапах клинической разработки [7].

В июне 2022 г. состоялась Ежегодная итоговая научная конференция ASCO-2022, на которой были представлены многообещающие результаты рандомизированного клинического исследования DESTINY-Breast04 [15, 16], продемонстрировавшего важное значение HER2-таргетной концепции в практике лекарственного лечения пациентов с метастатическим РМЖ и низким уровнем экспрессии HER2 [17]. В исследование включали пациентов, получавших ранее 1-2 линии химиотерапии в связи с метастатическим РМЖ. Условием участия в исследовании пациентов с HR-позитивным РМЖ было отсутствие ответа на эндокринную терапию. Применение трастузумаба дерукстекана улучшало медиану выживаемости без прогрессирования на

4,8 мес. и медиану общей выживаемости на 6,6 мес. по сравнению со стандартной монокимиотерапией в исследуемой популяции пациентов, ранее получавших интенсивное лечение. Таким образом, при медиане периода наблюдения продолжительностью 18,4 мес., применение трастузумаба дерукстекана приводило к снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 50% у пациентов с HER2-низкоположительным РМЖ (медиана ВВП: 9,9 по сравнению с 5,1 мес.; ОР 0,50, 95% ДИ [0,40, 0,63]; $P < 0,0001$), наряду со снижением риска смерти на 36% (медиана ОВ: 23,4 по сравнению с 16,8 мес.; HR 0,64, 95% ДИ [0,49, 0,84]; $P = 0,0010$).

В профиле лекарственной безопасности трастузумаба дерукстекана наиболее выраженные нежелательные явления отмечались со стороны легочной ткани. Накопленные результаты подтверждают целесообразность более широкого распространения предложенных подходов к лечению пациентов РМЖ и низким уровнем экспрессии HER2 в актуальной онкологической практике (рис. 2).

Обсуждение

К сожалению, опции системной химиотерапии при РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2-} лимитированы и часто определяются врачом эмпирически [18]. Учитывая неблагоприятный прогноз и ограниченные возможности лекарственной терапии, существует очевидная потребность в разработке новых программах лечения пациентов с РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2} [19].

Группа HER2-низкоположительных опухолей имеет специфические биологические черты и демонстрирует различия в ответе на терапию и прогнозе, что особенно актуально для резистентных к терапии HR-отрицательных опухолей. Результаты современных клинических исследований обеспечивают основу для лучшего понимания молекулярных подтипов РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2}, а также путей к успешной модернизации существующих диагностических и терапевтических алгоритмов [12].

Результаты новых клинических исследований (например, DESTINY-Breast04) поднимают дополнительные вопросы, касающиеся идентификации оптимальной последовательности / комбинации назначаемых лекарственных средств при РМЖ^{ЭП-ЛП-/HER2}, стандартизации способов определения статуса экспрессии HER2 и установления четких критериев для назначения конъюгатов «антитело-цитостатик» [17].

Врачи-исследователи высказывают мнение о том, что решение задачи по выявлению оптимальной последовательности стоит начинать с расширенного изучения молекулярных меха-

низмов развития лекарственной устойчивости к исследуемым режимам (потеря HER2-мишеней, «резистентность» противоопухолевого действия, реализуемого через ингибитор топоизомеразы-I). Одновременно, необходимо провести серьезную модернизацию методов анализа с внедрением более чувствительных и объективных подходов к выявлению пациентов с низким уровнем экспрессии HER2, которые могут являться кандидатами для назначения терапии конъюгатами анти-HER2-антитела-активный противоопухолевый компонент. Так как, по мнению некоторых экспертов, существующие методы клинического анализа устарели и больше не отвечают бурному развитию лекарственных технологий [17, 20].

Заключение

Количественная оценка HER2 станет важной отправной точкой в развитии терапии на основе конъюгата «анти-HER2-антитело-линкер-цитостатик» при РМЖ и других видах рака. При этом, ИHC-анализ остается одним из приоритетных тестов, применение которого должно быть максимально адаптировано к текущей практике для достижения быстрых результатов уже в настоящее время. Продолжаются клинические исследования по определению пороговых ИHC — характеристик HER2, обеспечивающих терапевтическую эффективность и приемлемую безопасность применения новых лекарственных средств, в частности, трастузумаба дерукстекана [17, 20] (NCT04494425 [21]; NCT04132960 [22]).

Вклад авторов

Андреев Д.А. — анализ данных, написание текста рукописи;

Завьялов А.А. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование

Работа не имела финансовой поддержки со стороны третьих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

- Lotfinejad P, Asghari Jafarabadi M, Abdoli Shadbad M, et al. Prognostic role and clinical significance of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple-negative breast cancer (TNBC): a systematic review and meta-analysis study. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):704. doi: 10.3390/diagnostics10090704.
- Андреев Д.А., Кашурников А.Ю., Завьялов А.А. Анализ объема хирургического лечения рака молочной железы в странах с низким ассоциированным индексом «смертность/заболеваемость» (обзор). *Злокачественные опухоли*. 2021;11:9-19. doi:10.18027/2224-5057-2020-11-1 [Andreev DA, Kashurnikov AY, Zavyalov AA. Analysis of the scope of surgical breast cancer treatment in countries with the low associated mortality-to-incidence ratio (review). *Malignant Tumours*. 2020;11(1),9-19 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-11-1.
- Lee KL, Kuo YC, Ho YS, Huang YH. Triple-negative breast cancer: current understanding and future therapeutic breakthrough targeting cancer stemness. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1334. doi: 10.3390/cancers11091334.
- Kok M, Konings I. Mammacarcinoom [Internet]. *Oncologiejournaal* 2022. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.medtalks.nl/asco2022-mammacarcinoom>.
- Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):95. doi: 10.1038/s41523-022-00468-0.
- Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(3):607-617. doi: 10.1007/s00262-020-02736-z.
- Won HS, Ahn J, Kim Y, et al. Clinical significance of HER2-low expression in early breast cancer: a nationwide study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):22. doi: 10.1186/s13058-022-01519-x.
- Стилиди ИС, Геворкян ТГ, Шпак АГ. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вестник Росздравнадзора*. 2021;1:46-53 [Stylidi IS, Gevorgyan TG, Shpak AG. Improvement of indicators of federal project Battle against cancer. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2021;1:46-53 (In Russ.)].
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
- Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 low, ultra-low, and novel complementary biomarkers: expanding the spectrum of HER2 positivity in breast cancer. *Front Mol Biosci*. 2022;9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651.
- Kurozumi S, Katayama A, Shirabe K, et al. Clinicopathological utility of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-heterogeneity for next-generation treatments of triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2021;12(22):2302-2304. doi: 10.18632/oncotarget.28007.
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1151-1161. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):137. doi: 10.1038/s41523-021-00343-4.
- Kurozumi S, Katayama A, Shirabe K, et al. Clinicopathological utility of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-heterogeneity for next-generation treatments of triple-negative breast cancer.

Oncotarget. 2021;12(22):2302-2304. doi: 10.18632/oncotarget.28007.

15. Harbeck N. Expert Report on advances in the management of HER2-negative and HER2-low advanced breast cancer [web streaming video]. Lugano (Switzerland): the European Society for Medical Oncology; 20 Jun 2022 [cited 19 Sep 2022]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=Sq50rHgvquY>
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
17. Nyberg K. DESTINY-breast04 establishes trastuzumab deruxtecan as a new standard of care for her2-low metastatic breast cancer. *ASCO Daily News* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.201047/full/>
18. Grechukhina KS, Zhukova LG. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer — the first “target” therapy for the “target” patients’ population. *J Mod Oncol.* 2019;21(3):33-37. doi:10.2644/2/18151434.2019.3.190655.
19. MedNet [Internet]. Houten (Netherlands) Springer Healthcare; 2022. Is triple-negatief nog steeds zo negatief?; Mar 2022 [cited 2022 Sep 19]; [about 3 screens]. Available from: <https://www.mednet.nl/nieuws/is-triple-negatief-nog-steeds-zo-negatief/>
20. Nyberg K. DESTINY-breast04 establishes trastuzumab deruxtecan as a new standard of care for her2-low metastatic breast cancer. *ASCO Daily News* [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Sep 19]; Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.22.201047/full/>
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2020 Jul 31 — 2022 Dec 5. Identifier: NCT04494425, Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs investigator’s choice chemotherapy in HER2-low, hormone receptor positive, metastatic breast cancer (DB-06); [cited 2022 Sep 19]; [about 10 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425>.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 — February 2, 2022. Identifier NCT04132960, Study of DS-8201a, an antibody drug conjugate for advanced breast cancer patients, with biomarkers analysis (DAISY); [cited 2022 Sep 19]; [about 8 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04132960>.

Поступила в редакцию 29.09.2022
 Прошла рецензирование 25.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

D.A. Andreev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

Low levels of HER2 expression: new ideas for differentiated strategies in the choice of treatment for triple-negative breast cancers

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

²State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Introduction. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous disease. Initially clinicians believed that anti-HER2-targeted therapy could not be used in cases of triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers. Later, new anti-HER2 antibody-drug conjugates (ADCs) were developed. The structure of ADCs comprises an antibody, a linker, and a cytotoxic payload. Therefore, experts are increasingly arguing for the revision of the criteria used to assess HER2-negative tumors and determine the HER2-low status among known molecular subtypes of breast cancers, including TNBC.

Aim. To summarize scientific data on the significance of HER2-low status in the choice of HER2-targeted therapy for patients with triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers.

Materials and methods. The study is based on PubMed/Medline and Google databases search results.

Results. HER2-low BCs comprise about 50% of all breast cancers and 35% of triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers correspondently. Studies on anti-HER2 ADCs therapy in treating HER2-low tumors show promising results. This justifies the need to revise treatment selection algorithm for TNBC. For example, preliminary data suggest that in metastatic HER2-low and HR-negative BCs median progression-free survival (PFS) time can be 5.6 months longer compared to life expectancy of survivors treated with chemotherapy (8.5 vs 2.9; RR 0.46, [95 % CI: 0.24, 0.89]). Median overall survival time can exceed survival time after chemotherapy up to 9.9 months (18.2 vs 8.3; RR 0.48, [95% CI: 0.24, 0.95]).

Conclusion. Understanding the heterogeneity of HER2 status and further clinical development of guidelines for prescribing anti-Her2 ADCs could lead to a significant change in routine therapy for at least 1/3 of all patients with triple-negative (ER-, PR-, and HER2-negative) cancers, who have exhausted other treatment options.

Keywords: breast cancer, triple-negative phenotype, targeted therapy, HER2

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA Low levels of HER2 expression: new ideas for differentiated strategies in the choice of treatment for triple-negative breast cancers. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):38-44. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-38-44

Сведения об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич, ученая степень «doctor», присужденная в Erasmus University Medical Center, врач-дерматовенеролог, вед. науч. сотр., научно-клинический отдел, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, AndreevDA@zdrav.mos.ru.

Завьялов Александр Александрович, д-р мед. наук, проф., врач-онколог, зав. научно-клиническим отделом Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы». 115088, Россия, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9. ORCID ID: 0000-0003-1825-1871; руководитель Онкологии

ческого Центра Федерального Государственного бюджетного учреждения «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна». 123098, Россия. г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, azav06@mail.ru.

Andreev Dmitriy Anatolievich, MD, PhD (Med.), Dermatovenerologist, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, Russia, 115088. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>, AndreevDA@zdrav.mos.ru.

Zavyalov Aleksandr Aleksandrovich, MD, DSc (Med.), Prof., Oncologist, Head of the Clinical Research Department, Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, 9 Sharikopodshipnikovskaya st., Moscow, 115088, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1825-1871; Head of the Cancer Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshal Novikov st., Moscow, Russia, 115088. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, azav06@mail.ru.

А.В. Чайка¹, М.С. Гусакова¹, В.М. Хомяков¹, А.Б. Рябов¹, А.Д. Каприн^{1,2}

Терапия HER2-положительного рака желудка — обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Рак желудка (РЖ) — это онкологическое заболевание с низкой общей выживаемостью, характеризующееся преимущественно агрессивным течением. Прогноз заболевания крайне неблагоприятен, несмотря на современные достижения хирургии, химиотерапии, молекулярно-генетических технологий. В связи с этим поиск дополнительных терапевтических мишеней является важной задачей. В исторической перспективе HER2-ориентированная таргетная терапия, продемонстрировавшая высокую эффективность в лечении рака молочной железы, послужила причиной для поиска высокого уровня экспрессии HER2 (эпидермального фактора роста 2) в злокачественных новообразованиях других локализаций. Выяснено, что 10-20% аденокарцином желудка имеют высокую экспрессию HER2. Результаты клинического исследования ToGA позволили включить трастузумаб в первую линию системной химиотерапии неоперабельного местнораспространенного и метастатического HER2-положительного РЖ. Настоящий обзор посвящен комплексному рассмотрению HER2-ориентированной таргетной терапии РЖ, с раскрытием молекулярно-генетических особенностей данного сигнального пути, оценкой результатов существующих клинических исследований и поиску новых перспективных противоопухолевых лекарственных средств.

Ключевые слова: HER2-положительный рак желудка, *ERBB2* ген, трастузумаб

Для цитирования: Чайка А.В., Гусакова М.С., Хомяков В.М., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Терапия HER2-положительного рака желудка — обзор молекулярно-генетических особенностей сигнального пути, результатов клинических исследований. Вопросы онкологии. 2023;69(1):45-54. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54

Введение

Рак желудка (РЖ) является агрессивной злокачественной опухолью, занимая 5 место в

структуре заболеваемости и 3 место в структуре смертности от новообразований в мире [1]. Более 70% заболеваемости приходится на развивающиеся страны, особенно Восточную Азию. Хирургическое лечение, сопровождающееся стандартизированной лимфаденэктомией D2, остается золотым стандартом в лечении РЖ. Выживаемость сильно варьирует в зависимости от стадии заболевания, диагностированной в момент хирургического вмешательства. Так общая пятилетняя выживаемость пациентов с IA и IB стадиями, получивших хирургическое лечение, составляет 94% и 88% соответственно, но при IIIС это значение составляет лишь 18% [2-4].

При выявлении местнораспространенного неоперабельного и/или метастатического РЖ радикальное хирургическое лечение невозможно, в таком случае стандартным выбором является системная терапия. Эффективность химиотерапии в сравнении с результатами лечения других опухолей часто недостаточно эффективна (общая выживаемость в среднем меньше года), ограничена к применению в связи с высокой токсичностью и нередко сниженным ECOG-статусом пациентов. A.D. Wagner и соавт, 2017, проанализировав результаты 64 клинических рандомизированных исследований, включающих 11 698 наблюдений, отмечает, что системная монотерапия 5-фторурацилом повышает выживаемость с 4,3 до 11 мес, а время до прогрессирования увеличивается с 2,5 до 7,4 мес, по сравнению с поддерживающей терапией [5]. В связи с этим на современном этапе главным стандартом лечения местнораспространенного неоперабельного и метастатического РЖ является системная химиотерапия, состоящая из дуплетных или триплетных комбинаций на основе препаратов платины и 5-фторурацила.

В настоящее время предполагается, что классификации РЖ, основанные на особенностях генотипов и молекулярных фенотипов этого злокачественного заболевания, могут оказаться более прогностически эффективными по сравнению с традиционными гистопатологическими классификациями. Они позволяют прецизионно подойти к выбору лечебной тактики, расширят возможности

использования таргетной или иммунотерапии. Поиск «горячих точек» сигнальных путей онкогенеза на данный момент является приоритетной задачей.

Выделение HER2-положительного РЖ как особой молекулярно-генетической подгруппы, имеющей важное терапевтическое значение, является результатом более чем 30 лет фундаментальных и клинических исследований важнейших сигнальных путей, ответственных за реализацию стимулов клеточного роста и пролиферации через семейство тирозинкиназных рецепторов. Эта подгруппа нашла свое место в современных молекулярно-генетических классификациях РЖ, таких как исследование «Singapore-Duke» [6, 7] и TCGA (The Cancer Genome Atlas Program) — «Атлас генома рака» [8-10].

В настоящий момент рекомендовано два таргетных препарата для лечения распространенного неоперабельного или метастатического РЖ — анти-HER2 (трастузумаб) и анти-VGFR (рамуцирумаб). Трастузумаб является первым одобренным целевым препаратом [11]. Далее в литературном обзоре будут рассмотрены молекулярно-генетические обоснования и доказательства клинической эффективности HER2 ориентированной таргетной терапии РЖ.

Появление HER2 как мишени для таргетной терапии рака — история вопроса

ERBB2 (HER2) и *neu* — это гомологичные онкогены рецепторов фактора роста человека и грызунов, которые были независимо открыты в начале 1980-х [12].

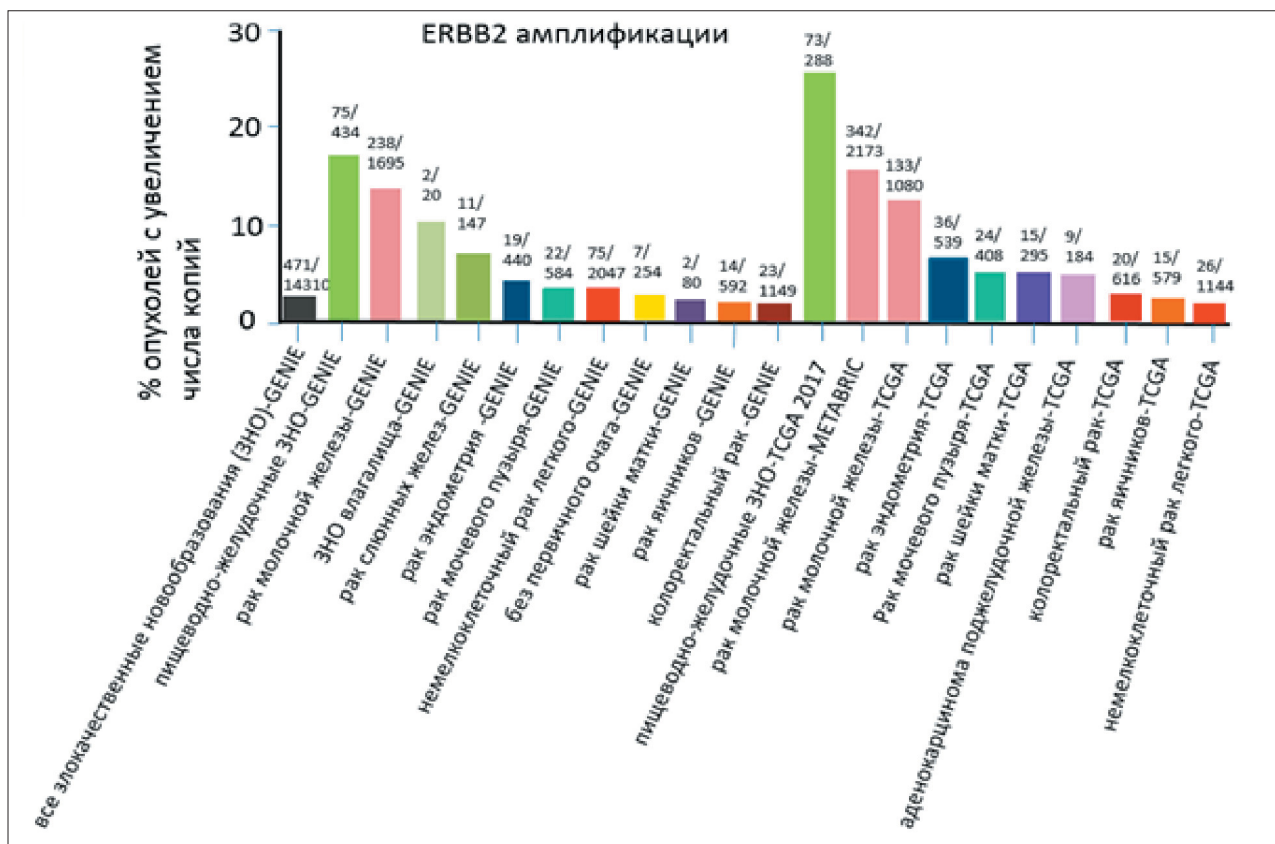
Neu — онкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор млекопитающих, первоначально ассоциировался с трансформирующим фактором в развитии опухолей нервной системы у крыс, и был идентифицирован в сериях моделей глио- / нейроглиобластом этих грызунов, индуцированных этилнитрозомочевинной [13]. Выяснилось, что онкоген гомологичен вирусу птичьего эритробластома — *v-erbB* [14]. *Neu* ответственен за синтез белка, имеющего существенное сходство в строении с рецептором эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor или EGFR, ErbB-1). Однако, несмотря на значительную гомологию, был сделан вывод о том, что это различные белки, и, возможно, существует еще один неизвестный эпидермальный фактор роста [15].

В 1985 г. опубликованы работы, посвященные поиску гомологичных *v-erbB* последовательностей в ДНК человека. К. Semba и соавт. из человеческой геномной библиотеки получили шесть клонов ДНК, идентичных *v-erbB* [16]. Пять из них соответствовали *ERBB1*, а один отличался от *EGFR* и был гомологичен *v-erbB*. С.Р. King и соавт. идентифицировали в карциноме молоч-

ной железы человека последовательность ДНК, гомологичную *v-erbB*, но амплифицированную иначе, что отличает ее от гена *EGFR* [17]. Этот ген назван *ERBB2*, он отвечает за синтез человеческого эпидермального рецептора фактора роста, или HER2. Эта находка подтвердилась в исследованиях клеточных линий аденокарциномы слюнных желез и РЖ. В связи с полным соответствием *neu* и *ERBB2* с последовательностью ДНК вируса эритробластома птиц используют запись HER2/*neu* [18].

HER2 — это уникальный представитель семейства рецепторов ErbB, не имеющий собственного лиганд-связывающего домена, он не взаимодействует ни с одним из известных факторов роста, постоянно находится в открытой конформации, является ключевым звеном в передаче митогенных сигналов. Он представлен одним трансмембранным доменом и внутриклеточным доменом, состоящим из активной киназы и С-хвоста с множественными сайтами фосфорилирования тирозина. В норме неактивный рецептор ERBB2 связан с белком теплового шока — шапероном 90 (HSP90) [19] (белки теплового шока участвуют в регуляции процесса апоптоза, пролиферации, дифференцировки, эпителиально-мезенхимального перехода и прочее), а также с белком ERBB2IP (также известным как ERBIN или LAP2), ответственным за правильную локализацию ERBB2 [20-21]. Эти регуляторные белки обладают противоопухолевыми свойствами. HER2, после диссоциации вышеуказанных белков-регуляторов, активируется путем образования гомодимера с таким же HER2 рецептором или гетеродимера с другим членом семейства EGFR, ErbB3 или ErbB4, активированным лигандом. Гетеродимеры HER2 функционируют, способствуя пролиферации, выживанию и дифференцировке клеток. В зависимости от клеточного контекста рецептор ErbB2 также может быть активирован гомодимеризацией, когда он сверхэкспрессирован, что хорошо демонстрируется в опухолевых тканях [22].

Mark M. Moasser в обзорной статье отмечает, что существуют значительные различия между генами грызунов и человека, и механизмами онкогенной активации *neu* и *HER2* соответственно: человеческий ген *ERBB2* обладает онкогенным потенциалом в большинстве случаев за счет высокого уровня амплификации и/или сверхэкспрессии [12]. Лишь недавно потенциально онкогенные соматические мутации *ERBB2* гена были обнаружены в различных типах рака (рис.) [24]. J.W. Lee и соавт. обнаружили мутации киназного домена *ERBB2* в 9 из 180 карцином желудка (5,0%), в 3 из 104 колоректальных карцином (2,9%) и в 4 из 94 карцином молочной железы (4,3%) [25].



Частота амплификации *ERBB2* в выбранных наборах данных с BioPortal и GENIE

Белки семейства HER широко экспрессируются и играют важную роль в негематопоэтических тканях млекопитающих, нормальные ткани обладают низкой экспрессией HER2 [26]. Годы исследований *HER2/neu* привели авторов к обоснованной уверенности в туморогенности сверхэкспрессии и/или амплификации *ERBB2*, которая также является важным предиктором как общей выживаемости, так и времени до рецидива при раке молочной железы [27]. Роль *HER2* в патогенезе других опухолей оставалась неясной.

HER2– перспективная мишень для таргетной терапии рака желудка

J.B. Park и соавт. провели анализ сверхэкспрессии и перестройки протоонкогена *ERBB2* в первичных карциномах желудка человека (1989). В 4 из 51 образцов амплификация гена совпала со сверхэкспрессией мРНК *ERBB2* в пределах от 8 до 32 раз выше уровней, наблюдаемых в опухолях без генной амплификации [28]. В 1992 г. экспрессия продукта гена *Her2/neu* (p185) была ретроспективно проанализирована J. Jaehne и соавт. у 58 пациентов с аденокарциномой желудка: HER2-положительное окрашивание обнаружено у 38% пациентов, мембранное окрашивание было значительно выше в хорошо и умеренно дифференцированных опухолях кишечного типа

по сравнению с аденокарциномами диффузного типа. Общая выживаемость не показала различий между HER2-положительными и отрицательными случаями. Многофакторный анализ определил пациентов со стадиями IIIA, IIIB и IV и R0-резекцией, которые имели худшую выживаемость в случае экспрессии *ERBB2*. Амплификация *Her2/neu* и избыточная экспрессия соответствующего тирозинкиназного рецептора, по-видимому, являются характерными молекулярными событиями канцерогенеза в желудочно-кишечном тракте [29].

Разница в экспрессии HER2 между нормальными тканями и опухолями определила этот рецептор как идеальную терапевтическую мишень. В серии работ (1980-1990 гг.), посвященных изучению противоопухолевой активности специфических антител по отношению к продукту *ERBB2* или *neu* онкогенов в мышинных и человеческих опухолевых моделях показано, что наиболее выразительно ингибирует опухолевый рост моноклональное антитело против HER2 в монослойной культуре, обозначенное как tumAb 4D5 (мышинное капша-антитело IgG1) [30-33]. Исследуемое антитело было активно не во всех опухолевых клеточных линиях со сверхэкспрессией HER2. В 1993 г. авторы в эксперименте с tumAb 4D5 продемонстрировали ингибирование опухолевого роста в монослойной культуре

клеточных линий опухолей молочной железы и яичников, сверхэкспрессирующих HER2, но не было никакого влияния на рост клеток аденокарциномы толстой кишки или желудка, также характеризующихся повышением содержанием этого рецептора. Авторы сделали вывод, что для увеличения числа потенциально восприимчивых к анти-HER2-терапии опухолей необходимо сконструировать химерное антитело мыши и человека [34]. Мышиные антитела mAb 4D5 были гуманизированы путем вставки мышиных переменных областей в структуру иммуноглобулина G1 человека, а в 1998 г. был одобрен препарат Трастузумаб (Герцептин) для лечения HER2-положительного (позитивного или с доказанной амплификацией онкогена HER2 или избыточной экспрессией белка HER2 в опухоли) метастатического рака молочной железы [35-37].

В начале 2000 г. продолжают публиковаться исследования сверхэкспрессии/амплификации HER2 в эпителиальных новообразованиях разного гистогенеза [38]. В 2003 г. Tomonogi Yano и соавт. продемонстрировали избыточную экспрессию HER2 в 46 из 200 (23%) случаев РЖ. Анализ FISH показал, что амплификация гена *erbB2* наблюдалась в 27,1% случаях [39]. В 2003 г. выполнена оценка прогностической значимости гиперэкспрессии HER-2/*neu* в корейской популяции в клеточных линиях РЖ: сверхэкспрессия HER2 положительно коррелирует с метастазированием в лимфатические узлы, отдаленным метастазированием, более высокой частотой рецидивов и ассоциацией со стадией pT (TNM). Сверхэкспрессия HER2 чаще встречалась при уже распространенном РЖ, чем на ранних этапах опухолевого процесса (54,1% против 24,2%). Трастузумаб ингибировал пролиферацию HER2 сверхэкспрессированной линии клеток РЖ на 21% с подавлением экспрессии тирозиназного рецептора. ДНК-флуоресцентная проточная цитометрия ядер показала снижение митотической активности после обработки трастузумабом [40].

В связи с доказанной эффективностью комбинации трастузумаба при раке молочной железы, предприняты попытки оценить действие этих сочетаний относительно клеточных линий аденокарциномы желудка. В 2004 г. S.J. Gong и соавт. в эксперименте оценивали эффект по ингибированию опухолевого роста при воздействии трастузумаба и трех химиотерапевтических агентов, доксорубицина, цисплатина и паклитаксела как по отдельности, так и в комбинациях: сопутствующее лечение трастузумабом с доксорубицином увеличивает цитотоксичность химиотерапевтического препарата, улучшает выживаемость мышей с перитонеальной диссеминацией клеток [41]. Так постепенно трастузумаб стано-

вится потенциальным кандидатом для нового метода лечения HER2-сверхэкспрессирующего РЖ [42].

Клинические испытания HER2- ориентированной таргетной терапии при неоперабельном распространенном или метастатическом РЖ

В 2005 г. С. Rebeschung с соавт. опубликовали клиническое наблюдение метастатического РЖ у 28-летней женщины со сверхэкспрессией *c-erbB-2*, которой проводилась терапия трастузумабом в сочетании с химиотерапией. Полный ответ был получен в результате применения комбинации трастузумаба и оксалиплатина, далее поддерживался монотерапией трастузумабом в течение 18 мес. Общая продолжительность жизни составила около 4 лет. Авторы пришли к выводу, что комбинация трастузумаба и химиотерапии эффективна при лечении метастатической карциномы желудка со сверхэкспрессией белка *c-erbB-2* [43].

В этом же году стартовало клиническое исследование ToGA (Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer) — исследование трастузумаба в сочетании с химиотерапией в сравнении с использованием только химиотерапии у пациентов с HER2-положительным распространенным РЖ и желудочно-пищеводного перехода. В 2014 г. были представлены результаты этого открытого международного рандомизированного контролируемого исследования фазы III, проведенного в 122 центрах в 24 странах. Пациенты включались в исследование, если с помощью иммуногистохимии (ИГХ) в опухолях наблюдалась сверхэкспрессия белка HER2 или амплификация *ERBB2* с помощью флуоресцентной гибридизации *in-situ* (FISH). Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения схемы химиотерапии капецитабин+цисплатин или 5-фторурацил+цисплатин, назначаемых каждые 3 нед в течение шести циклов, или химиотерапии в сочетании с внутривенным введением трастузумаба. 584 пациента были включены в первичный анализ. Медиана наблюдения составила 18,6 мес в группе трастузумаб плюс химиотерапия и 17,1 мес в группе только химиотерапии, медиана общей выживаемости — 13,8 мес в группе трастузумаб+химиотерапия, по сравнению с 11,1 мес в группе пациентов с только химиотерапией. Наибольшую пользу от лечения трастузумабом получали пациенты в HER2-положительной подгруппе с ИГХ2+/FISH+ или ИГХ3+: медиана общей выживаемости была улучшена до 16,0 мес [44].

II фаза исследования JFMC45-1102 эффективности и безопасности трастузумаба и паклитаксела для пациентов, не получавших ранее таксаны и трастузумаб, с HER2-положительным, ранее леченым, запущенным или рецидивирующим РЖ демонстрирует медиану выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости, составив 5,1 и 17,1 мес соответственно. Трастузумаб в сочетании с паклитакселом хорошо переносился, это сочетание стало многообещающим режимом в указанной когорте пациентов [45].

В настоящий момент продолжается проспективное рандомизированное открытое исследование фазы II исследования EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) «INNOVATION» корейской и голландской групп, в котором оценивается влияние трёх терапевтических направлений периоперационной терапии у пациентов с резектабельным РЖ и желудочно-пищеводного перехода на частоту патоморфологического ответа (опухолевая стадия IB-III — TNM7): 1) использование только стандартной периоперационной химиотерапии; 2) периоперационной химиотерапии в сочетании с трастузумабом; 3) периоперационной химиотерапии с трастузумабом и пертузумабом. Ожидаемый срок завершения испытания и оценки результатов около 10 лет [46].

Новые перспективы

Цитотоксические препараты оказывают влияние не только на опухолевые клетки, но и существенно повреждают нормальные делящиеся клетки, что приводит к серьезным побочным реакциям. Для получения эффекта целенаправленного действия только на опухолевые клетки в последние годы активно создаются препараты — конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC — antibody-drug conjugate), представляющие собой антиген-специфические антитела в сочетании с цитотоксической полезной нагрузкой. Такое лекарственное средство включает цитотоксические агенты и моноклональные антитела, которые устойчивы к антигену-мишени за счет химических связей (линкеров) и предназначены для передачи цитотоксических агентов к опухолевым клеткам, при этом моноклональные антитела действуют как транспортеры, направляющие цитотоксические препараты в злокачественные клетки [47].

На сегодняшний день существует несколько препаратов на основе анти-HER2 моноклональных антител. Одним из первых таких препаратов был адотрастузумаб, или трастузумаб эмтанзина (T-DM1) — конъюгат моноклонального анти-HER2 антитела с ингибитором полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина).

В связи с успешным его использованием в терапии метастатического рака молочной железы, предпринята попытка оценить эффективность применения T-DM1 по сравнению со стандартным лечением препаратами группы таксанов (доцетакселом или паклитакселом) у пациентов с распространенным РЖ, которые ранее получали лечение трастузумабом, в многоцентровом рандомизированном адаптивном исследовании GATSBY II/III фазы. Целью исследования было получить большую эффективность от таргетной терапии, улучшив селективную доставку химиотерапевтического агента T-DM1. Трастузумаб эмтанзин не превосходил по эффективности доцетаксел или паклитаксел у пациентов с ранее пролеченным HER2-положительным распространенным РЖ: медиана общей выживаемости в этих группах составила 7,9 против 8,6 мес [48].

В декабре 2019 г. FDA одобрило применение препарата Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) для лечения распространенного HER2-положительного рака молочной железы у пациентов, которые ранее получали лечение двумя или более анти-HER2 препаратами. Препарат представляет собой конъюгат моноклонального антитела против рецептора HER2, расщепляемого линкера на основе тетрапептида, и лекарственного средства — активного ингибитора топоизомеразы I. Проведено рандомизированное исследование DESTINY-Gastric01 [49], проанализированы результаты лечения 187 пациентов с метастатическим РЖ и пищеводно-желудочного перехода с прогрессированием на фоне предшествующих двух линий химиотерапии. Отмечено значительное улучшение результатов лечения в виде повышения частоты ответа (51%) и общей выживаемости (медиана 12,5 мес) по сравнению со стандартной терапией у больных с HER2-положительным РЖ. Таким образом, применение препарата трастузумаба дерукстекана представляется перспективным у больных с HER2-положительным РЖ.

RC48 (Disitamab Vedotin) также представляет собой инновационный конъюгат антитело-лекарственное средство, состоящий из гертузумаба (антиHER2 антитело), связывающего противоопухолевый агент монометил ауристатин Е (ММАЕ) (ведотин, сильнодействующее антимитотическое противоопухолевое средство с высокой токсичностью) через расщепляемый линкер. Основным детальным механизмом действия RC48 является альтернативная доставка противоракового агента (ведотина) к HER2-экспрессирующим раковым клеткам. Линкер к моноклональному антителу стабилен во внеклеточной жидкости, но расщепляется катепсином,

как только конъюгат попадает в опухолевую клетку, таким образом, активируя антимиотический механизм. Результаты исследования I фазы RC48 по лечению РЖ с низким уровнем экспрессии HER2 показали, что противоопухолевый ответ у пациентов с HER2 ИГХ 2+/FISH-напоминал таковой у пациентов с ИГХ 2+/FISH+ и ИГХ 3+: противоопухолевый ответ отмечен у 72,7%, 60,0% и 52,6% пациентов соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что RC48 обладает определенным противораковым эффектом у пациентов с РЖ даже с низкой экспрессией HER2 [50, 51].

Трастузумаб также может усиливать экспрессию PD-1 и PD-L1, индуцировать экспансию опухолеспецифических CD4 и CD8 Т-клеток и модулировать экспрессию МНС (молекул комплекса гистосовместимости) класса II [52], что может повысить эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек. Комбинация трастузумаба с терапией против PD-1 продемонстрировала противоопухолевую активность на мышинной модели [53], что явилось предпосылкой к клиническому испытанию, в исследовании фазы II показавшему, что у 70% (n = 26/37) пациентов, получавших комбинацию пембролизумаба с капецитабином, препаратов платины и трастузумаба, период без прогрессирования составил 6 мес, общая частота ответа составила 91% (95% ДИ 78-97), медиана до прогрессирования — 13,0 мес (95% ДИ 8,6 — не достигнуто), что явилось предпосылкой для проведения III фазы испытания [54].

В настоящее время ведется также активный поиск других путей воздействия на опухолевые клетки РЖ с гиперэкспрессией HER2: Маргетуксимаб (Fc-модифицированное моноклональное антитело против HER2), одобрено FDA, проводятся клинические испытания как в монотерапии, так и в сочетании с другими таргетными препаратами; Zanidatamab (ZW25) (Занидатамаб), являющееся биспецифическим антителом против HER2, показавший большую эффективность по сравнению с комбинацией трастузумаба и пертузумаба; KN026 — другое биспецифическое антитело, которое показало активность как в отношении HER2-положительного РЖ, так и при низком уровне экспрессии HER2; SBT6050 (состоит из линкера — агониста толл-подобного рецептора 8 (TLR8), конъюгированного с пертузумабом). Изучаются и другие агенты, в том числе ингибиторы тирозинкиназных рецепторов HER2 — Tucatinib (Тукатиниб), Afatinib (Афатиниб), Pozotinib (Позиотиниб), Pyrotinib (Пиротиниб), уже включенные в клинические испытания [47]. Ингибитор тирозинкиназы Апатиниб, блокирующий VEGFR-2, продемонстрировал определенную эффективность у пациентов с

РЖ на поздних стадиях заболевания и с метастатическим РЖ, резистентным к химиотерапии, что позволяет рассматривать его как возможный препарат третьей или последующих линий терапии.

Молекулярно-генетическая гетерогенность HER2

HER2 сигнальный путь, по сообщениям исследователей, имеет различную частоту уровня экспрессии соответствующего гена и активности в общей популяции пациентов с РЖ. Нередки сообщения о сомнительной его роли как в качестве прогностического биомаркера, так и мишени терапии при РЖ. Например, в 2010 г. H. Grabsch и соавт. в крупном исследовании 924 случаев двух независимых серий образцов РЖ утверждают, что экспрессия HER2 не связана с прогнозом: менее 10% всех случаев демонстрируют экспрессию HER2-рецептора в более чем 5% опухолевых клеток, морфологически 91% из них кишечного типа. В обеих группах не было выявлено связи между экспрессией HER2, выживаемостью пациента или TNM стадией [55]. В противоположность этому мнению в настоящем обзоре продемонстрированы результаты японской и корейской групп исследователей [29, 30]. Это наводит на мысль о географической молекулярно-генетической гетерогенности HER2 положительного РЖ. В связи с этим современные многоцентровые рандомизированные клинические исследования, каким также является исследование ToGA, стремятся изучить различные когорты пациентов.

Заключение

Таким образом, изучая в исторической перспективе вопросы появления современных высокоэффективных таргетных препаратов, исследования чувствительности злокачественных опухолей к различным терапевтическим агентам, поиска точек приложения различных их комбинаций и изучения молекулярно-генетических предпосылок чувствительности и минимизации побочных эффектов, становится понятно, что проблема лежит в плоскости современных молекулярно-генетических исследований, изучения нестандартных и неочевидных путей преодоления лекарственной устойчивости, поиска новых специфических клеточных мишеней и новых лекарственных агентов с целенаправленным действием. В то же время, несмотря на блестящие научные разработки и, казалось бы, беспроигрышные варианты, в организме человека многие перспективные *in vitro* лекарственные агенты часто демонстрируют довольно

скромные клинические результаты и нуждаются в дальнейшей проработке возможностей.

Молекулярно-генетическая классификация РЖ, изложенная в «Атласе ракового генома» [8-10], выделяет четыре типа РЖ, одним из которых является тип с хромосомной нестабильностью, составляющие 50% от всех случаев РЖ. При исследовании этого вида опухолей выявляется повторная амплификация таких генов, как HER2, EGFR, MET, VEGFA, FGFR2 и другие, которые могут представлять собой потенциальную мишень для таргетной терапии.

Проводится поиск новых вариантов HER2-ориентированной таргетной терапии сочетаний с препаратами других групп: цитотоксические препараты, иммунотерапевтические агенты, конъюгатные таргетные препараты, способствующие высвобождению высокоэффективного цитотоксического противоопухолевого вещества непосредственно в опухолевых клетках, избегая таким образом выраженного проявления токсичности химиопрепарата.

У значительного разнообразия комбинаций таргетных препаратов при лечении РЖ отмечается большой клинический потенциал в отношении не только при гиперэкспрессии HER2-рецепторов, но и, что особенно ценно, при слабой экспрессии HER2-рецепторов. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано более 100 клинических исследований, изучающих терапию HER2-позитивного РЖ.

Углубление в молекулярные механизмы реализации своего онкогенного потенциала *ERBB2* гена при РЖ должно разрешить многие спорные вопросы и позволит расширить возможности лечения онкологических больных, однако для разработки и внедрения этих новейших подходов необходимо проведение большого количества трансляционных и клинических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):534-542. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.045.
2. Cisto M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology. Oncotarget. 2018;9(27):19427-42. doi:10.18632/oncotarget.24827.
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26-38. doi:10.5114/pg.2018.80001.
4. Wang F-H, Shen L, Li J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. Cancer Communications. 2019;39(1):10. doi:10.1186/s40880-019-0349-9.
5. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; doi:10.1002/14651858.cd004064.pub4.
6. Alessandrini L, Manchi M, De Re V, et al. Proposed molecular and miRNA classification of gastric cancer. Int J Mol Sci. 2018;19(6):1683. doi:10.3390/ijms19061683.
7. Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. Gastroenterology. 2013;145(3):554-65. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.010.
8. Sanjeevaiah A, Cheedella N, Hester C, et al. Gastric cancer: recent molecular classification advances, racial disparity, and management implications. J Oncol Pract. 2018;14(4):217-24. doi:10.1200/JOP.17.00025.
9. Chia N-Y, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. Ann Oncol. 2016;27(5):763-9. doi:10.1093/annonc/mdw040.
10. Zhang W. TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. Chin J Cancer. 2014;33(10):469-470. doi:10.5732/cjc.014.10117.
11. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27:v38-49. doi:10.1093/annonc/mdw350.
12. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87. doi:10.1038/sj.onc.1210477.
13. Schechter AL, Hung M-C, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. Science. 1985;229(4717):976-8. doi:10.1126/science.2992090.
14. Shih C, Padhy LC, Murray M, et al. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. Nature. 1981;290(5803):261-4. doi:10.1038/290261a0.
15. Bargmann CI, Hung M-C, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. Nature. 1986;319(6050):226-30. doi:10.1038/319226a0.
16. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, et al. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1985;82(19):6497-501; doi:10.1073/pnas.82.19.6497.
17. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science. 1985;229(4717):974-6. doi:10.1126/science.2992089.
18. Yamamoto T, Ikawa S, Akiyama T, et al. Similarity of protein encoded by the human c-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. Nature. 1986;319(6050):230-4. doi:10.1038/319230a0.
19. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, et al. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. Trends Biochem Sci. 2006;31(3):164-72. doi:10.1016/j.tibs.2006.01.006.
20. Orlic-Milacic M, Neckers LM, Xu W. Signaling by ERBB2 [Internet]. Reatcome. 2021:20. Available from: <https://reactome.org/content/detail/R-HSA-1227986>.
21. Tao Y, Shen C, Luo S, et al. Role of Erbin in ErbB2-dependent breast tumor growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(42). doi:10.1073/pnas.1407139111.

22. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):55-62. doi:10.5858/2010-0454-RAR.1.
23. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(24):7479-7491. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0636.
24. Mishra R, Hanker AB, Garrett JT. Genomic alterations of ERBB receptors in cancer: clinical implications. *Oncotarget.* 2017;8(69):114371-114392. doi:10.18632/oncotarget.22825.
25. Lee JW, Soung YH, Seo SH, et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):57-61. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0976.
26. Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, et al. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. *Int J Cancer.* 1990;45(3):457-61. doi:10.1002/ijc.2910450314.
27. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82. doi:10.1126/science.3798106.
28. Park JB, Rhim JS, Park SC, et al. Amplification, overexpression, and rearrangement of the erbB-2 protooncogene in primary human stomach carcinomas. *Cancer Res.* 1989;49(23):6605-9.
29. Jaehne J, Urmacher C, Thaler HT, et al. Expression of Her2/neu oncogene product p185 in correlation to clinicopathological and prognostic factors of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;118(6):474-9. doi:10.1007/BF01629433.
30. Drebin JA, Link VC, Greene MI. Monoclonal antibodies specific for the neu oncogene product directly mediate anti-tumor effects in vivo. *Oncogene.* 1988;2(4):387-94.
31. Drebin JA, Link VC, Stern DF, et al. Down-modulation of an oncogene protein product and reversion of the transformed phenotype by monoclonal antibodies. *Cell.* 1985;41(3):697-706. doi:10.1016/s0092-8674(85)80050-7.
32. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science.* 1986;232(4758):1644-6. doi:10.1126/science.3012781.
33. Stancovski I, Peles E, Levy RB, et al. Signal transduction by the neu/erbB-2 receptor: A potential target for anti-tumor therapy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 1992;43(1-3):95-103. doi:10.1016/0960-0760(92)90192-L.
34. Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother.* 1993;37(4):255-63. doi:10.1007/BF01518520.
35. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 1998;58(13):2825-31.
36. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Trastuzumab. *The Oncologist [Internet].* 2011;16(6):800-10. doi:10.1634/theoncologist.2010-0035.
37. Trastuzumab Product Approval Information — Licensing Action 9/25/98. U.S. Drug&Food Administration. 1998. Available from: [https://web.archive.org/web/20170128163102/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand](https://web.archive.org/web/20170128163102/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080591.htm)
38. Koeppen HKW, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology [Internet].* 2001;38(2):96-104. doi:10.1046/j.1365-2559.2001.01084.x.
39. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncology Reports.* 2006. doi:10.3892/or.15.1.65.
40. Im SA, Lee KE, Nam E, et al. The prognostic significance of the overexpression of HER-2/ neu in Korean gastric carcinomas and the in vitro effects of Anti-HER-2/neu antibody on cell growth in the gastric carcinoma cell lines. *Cancer Res Treat.* 2003;35(2):109-16. doi:10.4143/crt.2003.35.2.109.
41. Gong SJ, Jin CJ, Rha SY, et al. Growth inhibitory effects of trastuzumab and chemotherapeutic drugs in gastric cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2004;214(2):215-24. doi:10.1016/j.canlet.2004.04.029.
42. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraiishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol.* 2005;27(3):681-5.
43. Rebeschung C, Barnoud R, Stfani L, et al. The effectiveness of trastuzumab (Herceptin) combined with chemotherapy for gastric carcinoma with overexpression of the c-erbB-2 protein. *Gastric Cancer.* 2005;8(4):249-52. doi:10.1007/s10120-005-0342-7.
44. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
45. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, et al. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer.* 2017;140(1):188-196. doi:10.1002/ijc.30383.
46. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, et al. EORTC-1203-GITCG — the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer.* 2019;19(1). doi:10.1186/s12885-019-5675-4.
47. Fong C, Chau I. HER2 Inhibition in Gastric Cancer—Novel Therapeutic Approaches for an Established Target. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3824. doi:10.3390/cancers14153824.
48. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640-653. doi:10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
49. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer.

- N Engl J Med. 2020;382(25):2419-2430. doi:10.1056/NEJMoa2004413.
50. Singh AP, Sharma S, Shah DK. Quantitative characterization of in vitro bystander effect of antibody-drug conjugates. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(6):567-582. doi:10.1007/s10928-016-9495-8.
51. Xu Y, Wang Y, Gong J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Gastric Cancer.* 2021;24(4):913-925. doi:10.1007/s10120-021-01168-7.
52. Chaganty BKR, Qiu S, Gest A, et al. Trastuzumab up-regulates PD-L1 as a potential mechanism of trastuzumab resistance through engagement of immune effector cells and stimulation of IFN γ secretion. *Cancer Lett.* 2018;430:47-56. doi:10.1016/j.canlet.2018.05.009.
53. Stagg J, Loi S, Divisekera U, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(17):7142-7. doi:10.1073/pnas.1016569108.
54. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):821-831. doi:10.1016/S1470-2045(20)30169-8.
55. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value — conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol.* 2010;32(1-2):57-65. doi:10.3233/CLO-2009-0497.

Поступила в редакцию 18.01.2022
 Прошла рецензирование 14.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*A.V. Chayka¹, M.S. Gusakova¹, V.M. Khomyakov¹,
 A.B. Ryabov¹, A.D. Kaprin^{1,2}*

HER2-positive cancer therapy — review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, the Russian Federation,
²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor with a low overall survival rate, which usually has an aggressive course. Despite recent advances in surgery, chemotherapy and molecular genetic techniques, the prognosis is extremely poor. For this reason, it is important to find additional therapeutic targets. Previously, HER2-targeted therapy demonstrated high efficacy in the treatment of breast cancer. This inspired the search for high levels of HER2 (epidermal growth factor receptor 2) expression in malignant tumors of other localizations. The findings showed that HER2 is overexpressed in approximately 10%-20% of gastric adenocarcinomas. ToGA clinical trial results allowed to include trastuzumab in the first-line systemic chemotherapy of inoperable locally disseminated and metastatic HER2-positive gastric cancer. This literature review is dedicated to comprehensive examination of HER2-oriented targeted therapy for gastric cancer treatment. It reveals molecular and genetic features of this signaling pathway, evaluates the results of existing clinical studies, and searches for new promising cancer drugs.

Keywords: HER2-positive gastric cancer, *ERBB2* gene, trastuzumab

For citation: Chayka AV, Gusakova MS, Khomyakov VM, Ryabov AB, Kaprin AD. HER2-positive cancer therapy — review of clinical findings and of molecular genetic features of the signaling pathway. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):45-54. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-45-54

Сведения об авторах

Чайка Анна Валентиновна, канд. мед. наук, врач-онколог, науч. сотр. торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д.3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>, annachayka@mail.ru.

Гусакова Мария Сергеевна, врач-онколог торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>, gusakova.95@bk.ru.

Хомьяков Владимир Михайлович, канд. мед. наук, руководитель торакоабдоминального отделения, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru.

Рябов Андрей Борисович, д-р мед. наук, заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>, ryabovdoc@mail.ru.

Каприн Андрей Дмитриевич, акад. РАН, д-р. мед. наук, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ; проф., ФГАОУ ВО «РУДН», Медицинский институт, кафедра онкологии и рентгенрадиологии им.В.П.Харченко, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, contact@nmicr.ru.

Chayka Anna Valentinovna, MD, PhD (Med.), Oncologist, Researcher, Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3,

2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284, annachayka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-9317>.

Gusakova Maria Sergeevna, MD, Oncologist, Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; gusakova.95@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-9241>.

Khomyakov Vladimir Mikhailovich, PhD (Med.), Head of Thoracoabdominal Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284, vladimirkhom@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>.

Ryabov Andrey Borisovich, DSc (Med.), Deputy Director General for Surgery, Head of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; ryabovdoc@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Kaprin Andrey Dmitrievich, DSc (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Radiological Centre, Prof., the Department of Oncology and X-ray Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples Friendship University of Russia, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, Russia, 125284; contact@nmicr.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

В.М. Мерабишвили, А.М. Беляев

**Состояние онкологической помощи в России:
однолетняя выживаемость больных злокачественными
новообразованиями и летальность на первом году жизни
по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование
на уровне федерального округа)**

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

Наиболее объективным критерием оценки деятельности онкологической службы является показатель выживаемости, исчисленный по международным стандартам на базе данных тщательно выверенного Популяционного ракового регистра.

Население СЗФО РФ в 2022 г. составило 13,9 млн человек, что соответствует населению Белоруссии, Латвии и Литвы вместе взятых.

Впервые в России на материале базы данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ исчислены показатели однолетней выживаемости и летальности больных на первом году наблюдения по всем трехзначным рубрикам МКБ-10.

Цель исследования. На обширном материале базы данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ представить анализ деятельности онкологической службы региона на основе расчета динамики показателей наблюдаемой выживаемости больных по 71 локализации опухолей.

Материалом явилась выверенная база данных популяционного ракового регистра СЗФО РФ объемом более 1 млн 150 тыс. наблюдений, использована методология расчета показателей выживаемости по программе Eurocare.

Полученные результаты. Проведенное сравнение уровней показателей однолетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями за два периода наблюдения (1995-1999 и 2015-2019) выявило рост однолетней наблюдаемой выживаемости с 63,8 до 71,0, или на 11,3% соответственно, снижение одногодичной летальности по региону составило 19,8% (с 36,2 до 29,0%). Наибольшие успехи достигнуты (прирост однолетней выживаемости более 25%) для злокачественных опухолей печени (С22), тонкого кишечника (С17), желчного пузыря (С23, 24), ротоглотки и гортаноглотки (С10,

12, 13). Прирост однолетней выживаемости более 10% пришелся на злокачественные новообразования языка (С01, 02), пищевода (С15), предстательной железы (С61), плаценты (С58) и ободочной кишки (С18). При среднем показателе (С00-96) — 11,3%. По многим локализациям злокачественных новообразований, констатированы более скромные успехи.

Заключение и выводы. Проведенное популяционное исследование показало улучшение проводимых мероприятий противораковой борьбы, существенный рост показателя однолетней выживаемости на 11,3% и снижение одногодичной летальности на 19,8%.

Ключевые слова: выживаемость больных, злокачественные новообразования, однолетняя, выживаемость, одногодичная летальность, локализации злокачественных новообразований, СЗФО РФ

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2023;69(1):55-66. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66

В 1993 г. в Санкт-Петербурге был сформирован первый в России популяционный раковый регистр (ПРР) [1-3] С 2000 г. начаты систематические публикации обширных материалов о выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Полученные данные оказались близки к среднеевропейским (программа Eurocare), что убедило нас в возможности обобщать накопленные сведения. По программе Eurocare был опубликован ряд исследований о выживаемости больных ЗНО [4-6, 7, 8], ещё раньше такие разработки проведены в США и

в других странах [9, 10, 11, 12, 13]. В 2006 г. была издана первая монография «Выживаемость онкологических больных» по материалам базы данных популяционного ракового регистра (БД ПРР) Санкт-Петербурга за период с 1994 по 2001 гг. [3], а в 2011 г. издан уже двухтомник второго выпуска монографии [1, 2] с обобщением данных до 2008 г.

Методологии проведения анализа наблюдаемой и относительной выживаемости посвящено большое число публикаций в отечественной и зарубежной литературе [14-16, 17-20, 10, 12, 21].

Курируя Северо-Западный федеральный округ, и совершенствуя методологию, постепенно, расчет показателей выживаемости был распространён на все 10 административных территорий СЗФО РФ. В 2019 г. появилась возможность обобщения данных на основе БД ПРР СЗФО РФ, насчитывающей более 1 млн 350 тыс. наблюдений [3].

В серии из пяти изданных сборников, кратко названных нами Экспресс-информация, публикация данных о выживаемости больных ЗНО становится основной частью книг [21]. Это правило мы положили в основу и для публикаций статей в рейтинговых журналах. Сведения о выживаемости больных нами широко представлены по различным локализациям опухолей [1-3, 22, 23, 24, 25, 26, 27], в том числе и для редко регистрируемых ЗНО (сердца, глаза, тонкого кишечника, мужской молочной железы, вилочковой железы и других) [28, 29, 30, 31].

В табл. 1-3 представлена динамика показателя однолетней выживаемости больных ЗНО за два периода наблюдения сгруппированных по пять лет (1995-1999 и 2015-2019) по каждой трехзначной рубрике МКБ-10 (58 рубрик) и 13 сгруппированным рубрикам (по табличному макету отчета формы №7).

Убыль и прирост показателя однолетней выживаемости больных ЗНО в табл. 1-3 показан по-разному. Табл. 1 построена последовательно по нарастанию величин рубрик МКБ-10 (от С00 — ЗНО губы и до С96 — другие и неуточненные ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей). Колонки абсолютных величин указывает на величину исходных данных, на основе которой исчислен показатель выживаемости и характер изменения численности больных, получивших специальное лечение. Мы видим, что за два периода наблюдения — первого и последнего, число излеченных больных в СЗФО РФ возросло более чем в 2 раза со 154,1 до 311,1 тыс. человек, на столько возросла нагрузка на онкологическую службу СЗФО РФ.

Табл. 2 представляет ранговое распределение однолетней выживаемости больных ЗНО по всем группам опухолей. Наиболее высокие уровни однолетней выживаемости сохранили рубрики: С44 — кожа (кроме меланомы) — 96,4%; С73 (щитовидная железа) — 96,2%; С58 (плацента) — 90,6%; С69 (глаз) — 90,4%; С62 (яичко) — 90,1%. Свыше 80% уровень однолетней выживаемости выявлен для лимфогранулематоза (С81), предстательной железы (С61), губы (С00), тела матки (С54), меланомы кожи (С43), шейки матки (С53), костей и суставных хрящей конечностей (С40) и лимфоидного лейкоза (С91).

Большая часть остальных локализаций ЗНО вошла в группу 60-70% однолетней выживаемости. Минимальный уровень однолетней выживаемости (менее 20%) сохранился за ЗНО печени (С22) и поджелудочной железы (С29).

В табл. 3 показано ранговое распределение прироста однолетней выживаемости больных ЗНО по каждой трехзначной рубрике МКБ-10.

За указанные два периода наблюдения однолетняя выживаемость возросла на 11,2%. Наибольший прирост показателя однолетней выживаемости выявлен для ЗНО трахеи (С33) — 88,9% и раку печени и внутривенных желчных протоков (С22), включая другие и неуточненные части желчевыводящих путей (С24) — более чем на 50%, при скромной величине прироста однолетней выживаемости для ЗНО желчного пузыря (С23) — 8,1%. Более чем на 30% возросла однолетняя выживаемость больных ЗНО для тонкого кишечника (С17), значительный прогресс определен для ЗНО ануса и анального канала — с 53,5 до 76,1% или на 42,2%. В табл. 1 и 2 всё это представлено подробно. Рост однолетней выживаемости больных ЗНО выявлен для больных с низким и высоким уровнем летальности.

Никакого продвижения в показателе однолетней выживаемости не выявлено для рака поджелудочной железы (С25) — 0%. По 11 локализациям установлен отрицательный прирост, наибольшие — для спинного мозга, черепных нервов и других отделы ЦНС (С72) — 19,4%, для миелоидного лейкоза (С92) — 23,0% и для периферических и кожных Т-клеточных лимфом (С84) — 23,9%.

В табл. 4 представлено ранговое распределение летальности больных ЗНО на первом году наблюдения. Важно отметить, что её величина существенно уменьшилась с периода 1995-1999 гг. по 2015-2019 гг. с 36,2 до 29,0%. Максимальные уровни летальности больных на первом году наблюдения (более 50%) сохраняют за собой ЗНО головного мозга, ротоглотка, основание языка.

Таблица 1. Динамика однолетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по всем локализациям ЗНО (БД ПРР СЗФО РФ) / Table 1. Trends of one-year survival of patients with malignant tumors in the NWFD RF by all localizations (DB PCR NWFD RF)

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. по	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	Абсолютное число / Abs. по	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	
1	C00-96	Все злокачественные новообразования	154132	63,8	311092	71,0	11,2
2	C00	Губа	1029	93,2	665	86,6	-7,1
3	C01,02	Язык	1007	46,0	1977	56,8	23,5
4	C01	Основание языка	468	48,6	506	49,4	1,6
5	C02	Другие и неуточненные части языка	539	42,5	1471	54,1	27,3
6	C07,08	Большие слюнные железы	462	70,6	645	66,5	-5,7
7	C07	Околоушная слюнная железа	345	76,2	438	71,5	-6,2
8	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	117	53,8	207	56,0	4,1
9	C10	Ротоглотка	384	38,3	1134	49,6	29,7
10	C11	Носоглотка	197	61,9	265	65,3	5,4
11	C12,13	Гортаноглотка	670	38,1	1344	47,8	25,5
12	C13	Нижняя часть глотки	666	37,8	1098	46,4	22,8
13	C15	Пищевод	3046	27,2	4914	31,2	14,7
14	C16	Желудок	16990	43,1	19828	45,4	5,5
15	C17	Тонкий кишечник	235	42,6	831	59,1	38,9
16	C18	Ободочная кишка	11257	60,2	23744	66,8	11,0
17	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	8184	67,3	16017	70,5	4,7
18	C19	Ректосигмоидное соединение	1428	62,0	3356	66,8	7,7
19	C20	Прямая кишка	6388	69,3	11898	71,1	2,6
20	C21	Анус и анальный канал	368	53,5	763	76,1	42,2
21	C22	Печень и внутрипеченочные желчные протоки	1573	15,6	3685	23,5	51,1
22	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1240	24,6	1914	31,9	29,8
23	C23	Желчный пузырь	704	23,4	877	25,3	8,1
24	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	536	25,0	1037	37,5	50,0
25	C25	Поджелудочная железа	4016	21,1	9684	21,1	0,0
26	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	299	62,2	498	65,5	5,2
27	C30	Полость носа и среднее ухо	144	71,6	175	75,4	5,3
28	C31	Придаточные пазухи	155	52,6	323	60,1	14,3
29	C32	Гортань	2378	63,8	3321	67,8	6,2
30	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	17689	41,2	27169	42,3	2,7
31	C33	Трахея	265	18,9	84	35,7	88,9
32	C34	Бронхи и легкое	17424	41,5	27085	42,3	1,9
33	C40,41	Кости и суставные хрящи	681	64,0	770	67,9	6,1
34	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	307	76,1	355	80,8	6,2
35	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	374	52,6	415	56,9	8,2
36	C43	Меланома кожи	2660	81,8	7016	84,9	3,8
37	C44	Кожа (кроме меланомы)	11476	96,0	33571	96,4	0,4
38	C50	Молочная железа	19600	89,9	37397	90,6	0,8
39	C51	Вульва	550	71,6	1091	70,1	-2,1
40	C52	Влагалище	307	63,5	259	68,0	7,0
41	C53	Шейка матки	4230	79,4	8410	81,4	2,5

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	
42	C54	Тело матки	5794	85,7	13049	85,7	-0,1
43	C56	Яичник	4114	67,8	7985	73,6	8,5
44	C58	Плацента	28	82,1	32	93,8	14,1
45	C60	Половой член	143	81,8	345	77,1	-5,8
46	C61	Предстательная железа	3464	75,8	19524	86,8	14,5
47	C62	Яичко	507	85,2	929	90,1	5,7
48	C64	Почка	5209	72,6	12371	79,6	9,6
49	C67	Мочевой пузырь	4019	71,6	8961	77,0	7,5
50	C69	Глаз и его придаточный аппарат	326	89,3	656	90,4	1,3
51	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	1731	54,7	4500	49,7	-9,0
52	C70	Мозговые оболочки	33	63,1	131	57,3	-9,2
53	C71	Головной мозг	1617	53,6	4248	49,4	-7,8
54	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	81	63,5	121	51,2	-19,4
55	C73	Щитовидная железа	2287	88,0	8687	96,2	9,4
56	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1374	89,4	1649	89,1	-0,3
57	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	4480	71,6	9973	73,5	2,7
58	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	8035	73,2	16401	71,2	-2,7
59	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	133	80,5	900	82,6	2,6
60	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	1155	66,2	2556	69,2	4,5
61	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	47	85,1	324	65,1	-23,5
62	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	681	53,6	2049	67,7	26,3
63	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	15	78,6	142	78,9	0,4
64	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	805	68,5	2228	70,6	3,1
65	C91-95	Лейкозы	3555	74,9	6428	67,5	-9,9
66	C91	Лимфоидный лейкоз	2095	82,3	3203	80,3	-2,4
67	C92	Миелоидный лейкоз	1141	71,7	2640	55,2	-23,0
68	C93	Моноцитарный лейкоз	71	42,3	108	46,3	9,5
69	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	54	57,4	232	79,3	38,2
70	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	194	29,9	245	30,2	1,0
71	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	270	52,2	113	55,8	6,9

Таблица 2. Ранговое распределение однолетней выживаемости больных ЗНО с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ) / Table 2. Rank distribution of one-year survival of patients with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation (DB PCR of the Northwestern Federal District of the Russian Federation)

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	2015-2019	
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival
1	C44	Кожа (кроме меланомы)	33571	96,4
2	C73	Щитовидная железа	8687	96,2
3	C58	Плацента	32	93,8
4	C50	Молочная железа	37397	90,6
5	C69	Глаз и его придаточный аппарат	656	90,4
6	C62	Яичко	929	90,1

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	2015-2019	
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival
7	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1649	89,1
8	C61	Предстательная железа	19524	86,8
9	C00	Губа	665	86,6
10	C54	Тело матки	13049	85,7
11	C43	Меланома кожи	7016	84,9
12	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	900	82,6
13	C53	Шейка матки	8410	81,4
14	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	355	80,8
15	C91	Лимфоидный лейкоз	3203	80,3
16	C64	Почка	12371	79,6
17	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	232	79,3
18	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	142	78,9
19	C60	Половой член	345	77,1
20	C67	Мочевой пузырь	8961	77,0
21	C21	Анус и анальный канал	763	76,1
22	C30	Полость носа и среднее ухо	175	75,4
23	C56	Яичник	7985	73,6
24	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	9973	73,5
25	C07	Околоушная слюнная железа	438	71,5
26	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	16401	71,2
27	C20	Прямая кишка	11898	71,1
28	C00-96	Все злокачественные новообразования	311092	71,0
29	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	2228	70,6
30	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	16017	70,5
31	C51	Вульва	1091	70,1
32	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	2556	69,2
33	C52	Влагалище	259	68,0
34	C40,41	Кости и суставные хрящи	770	67,9
35	C32	Гортань	3321	67,8
36	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	2049	67,7
37	C91-95	Лейкозы	6428	67,5
38	C18	Ободочная кишка	23744	66,8
39	C19	Ректосигмоидное соединение	3356	66,8
40	C07,08	Большие слюнные железы	645	66,5
41	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	498	65,5
42	C11	Носоглотка	265	65,3
43	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	324	65,1
44	C31	Придаточные пазухи	323	60,1
45	C17	Тонкий кишечник	831	59,1
46	C70	Мозговые оболочки	131	57,3
47	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	415	56,9
48	C01,02	Язык	1977	56,8
49	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	207	56,0

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	2015-2019	
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival
50	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	113	55,8
51	C92	Миелоидный лейкоз	2640	55,2
52	C02	Другие и неуточненные части языка	1471	54,1
53	C72	Спинной мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	121	51,2
54	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	4500	49,7
55	C10	Ротоглотка	1134	49,6
56	C71	Головной мозг	4248	49,4
57	C01	Основание языка	506	49,4
58	C12,13	Гортаноглотка	1344	47,8
59	C13	Нижняя часть глотки	1098	46,4
60	C93	Моноцитарный лейкоз	108	46,3
61	C16	Желудок	19828	45,4
62	C34	Бронхи и легкое	27085	42,3
63	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	27169	42,3
64	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	1037	37,5
65	C33	Трахея	84	35,7
66	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1914	31,9
67	C15	Пищевод	4914	31,2
68	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	245	30,2
69	C23	Желчный пузырь	877	25,3
70	C22	Печень и внутripеченочные желчные протоки	3685	23,5
71	C25	Поджелудочная железа	9684	21,1

Таблица 3. Ранговое распределение прироста однолетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по всем локализациям (БД ПРР СЗФО РФ) / Table 3. Rank distribution of the increase in one-year survival of patients with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in all localities (DB PCR NWFD RF)

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	
1	C33	Трахея	265	18,9	84	35,7	88,9
2	C22	Печень и внутripеченочные желчные протоки	1573	15,6	3685	23,5	51,1
3	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	536	25,0	1037	37,5	50,0
4	C21	Анус и анальный канал	368	53,5	763	76,1	42,2
5	C17	Тонкий кишечник	235	42,6	831	59,1	38,9
6	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	54	57,4	232	79,3	38,2
7	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1240	24,6	1914	31,9	29,8
8	C10	Ротоглотка	384	38,3	1134	49,6	29,7
9	C02	Другие и неуточненные части языка	539	42,5	1471	54,1	27,3
10	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	681	53,6	2049	67,7	26,3
11	C12,13	Гортаноглотка	670	38,1	1344	47,8	25,5
12	C01,02	Язык	1007	46,0	1977	56,8	23,5
13	C13	Нижняя часть глотки	666	37,8	1098	46,4	22,8
14	C15	Пищевод	3046	27,2	4914	31,2	14,7

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	
15	C61	Предстательная железа	3464	75,8	19524	86,8	14,5
16	C31	Придаточные пазухи	155	52,6	323	60,1	14,3
17	C58	Плацента	28	82,1	32	93,8	14,1
18	C00-96	Все злокачественные новообразования	154132	63,8	311092	71,0	11,2
19	C18	Ободочная кишка	11257	60,2	23744	66,8	11,0
20	C64	Почка	5209	72,6	12371	79,6	9,6
21	C93	Моноцитарный лейкоз	71	42,3	108	46,3	9,5
22	C73	Щитовидная железа	2287	88,0	8687	96,2	9,4
23	C56	Яичник	4114	67,8	7985	73,6	8,5
24	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	374	52,6	415	56,9	8,2
25	C23	Желчный пузырь	704	23,4	877	25,3	8,1
26	C19	Ректосигмоидное соединение	1428	62,0	3356	66,8	7,7
27	C67	Мочевой пузырь	4019	71,6	8961	77,0	7,5
28	C52	Влагалище	307	63,5	259	68,0	7,0
29	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	270	52,2	113	55,8	6,9
30	C32	Гортань	2378	63,8	3321	67,8	6,2
31	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	307	76,1	355	80,8	6,2
32	C40,41	Кости и суставные хрящи	681	64,0	770	67,9	6,1
33	C62	Яичко	507	85,2	929	90,1	5,7
34	C16	Желудок	16990	43,1	19828	45,4	5,5
35	C11	Носоглотка	197	61,9	265	65,3	5,4
36	C30	Полость носа и среднее ухо	144	71,6	175	75,4	5,3
37	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	299	62,2	498	65,5	5,2
38	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	8184	67,3	16017	70,5	4,7
39	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	1155	66,2	2556	69,2	4,5
40	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	117	53,8	207	56,0	4,1
41	C43	Меланома кожи	2660	81,8	7016	84,9	3,8
42	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	805	68,5	2228	70,6	3,1
43	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	17689	41,2	27169	42,3	2,7
44	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	4480	71,6	9973	73,5	2,7
45	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	133	80,5	900	82,6	2,6
46	C20	Прямая кишка	6388	69,3	11898	71,1	2,6
47	C53	Шейка матки	4230	79,4	8410	81,4	2,5
48	C34	Бронхи и легкое	17424	41,5	27085	42,3	1,9
49	C01	Основание языка	468	48,6	506	49,4	1,6
50	C69	Глаз и его придаточный аппарат	326	89,3	656	90,4	1,3
51	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	194	29,9	245	30,2	1,0
52	C50	Молочная железа	19600	89,9	37397	90,6	0,8
53	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	15	78,6	142	78,9	0,4
54	C44	Кожа (кроме меланомы)	11476	96,0	33571	96,4	0,4

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. по	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	Абсолютное число / Abs. по	Однолетняя выживаемость / 1-year survival	
55	C25	Поджелудочная железа	4016	21,1	9684	21,1	0,0
56	C54	Тело матки	5794	85,7	13049	85,7	-0,1
57	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1374	89,4	1649	89,1	-0,3
58	C51	Вульва	550	71,6	1091	70,1	-2,1
59	C91	Лимфоидный лейкоз	2095	82,3	3203	80,3	-2,4
60	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	8035	73,2	16401	71,2	-2,7
61	C07,08	Большие слюнные железы	462	70,6	645	66,5	-5,7
62	C60	Половой член	143	81,8	345	77,1	-5,8
63	C07	Околоушная слюнная железа	345	76,2	438	71,5	-6,2
64	C00	Губа	1029	93,2	665	86,6	-7,1
65	C71	Головной мозг	1617	53,6	4248	49,4	-7,8
66	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	1731	54,7	4500	49,7	-9,0
67	C70	Мозговые оболочки	33	63,1	131	57,3	-9,2
68	C91-95	Лейкозы	3555	74,9	6428	67,5	-9,9
69	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	81	63,5	121	51,2	-19,4
70	C92	Миелоидный лейкоз	1141	71,7	2640	55,2	-23,0
71	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	47	85,1	324	65,1	-23,5

Таблица 4. Ранговое распределение прироста (убыли) одногодичной летальности больных ЗНО в СЗФО РФ по всем локализациям (БД РРР СЗФО РФ) / Table 4. Rank distribution of the increase in one-year mortality of patients with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in all localities (DB PCR NWFD RF)

№ п/п	Код по МКБ-10	Локализация	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль
			Абсолютное число	Одногодичная летальность	Абсолютное число	Одногодичная летальность	
1	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	47	14,9	324	34,9	134,2
2	C00	Губа	1029	6,8	665	13,4	96,7
3	C92	Миелоидный лейкоз	1141	28,3	2640	44,8	58,3
4	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	81	36,5	121	48,8	33,7
5	C91-95	Лейкозы	3555	25,1	6428	32,5	29,5
6	C60	Половой член	143	18,2	345	22,9	25,9
7	C07	Околоушная слюнная железа	345	23,8	438	28,5	19,7
8	C70	Мозговые оболочки	33	36,9	131	42,7	15,7
9	C07,08	Большие слюнные железы	462	29,4	645	33,5	13,8
10	C91	Лимфоидный лейкоз	2095	17,7	3203	19,7	11,3
11	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	1731	45,3	4500	50,3	10,9
12	C71	Головной мозг	1617	46,4	4248	50,6	9,1
13	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	8035	26,8	16401	28,8	7,4
14	C51	Вульва	550	28,4	1091	29,9	5,3
15	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1374	10,6	1649	10,9	2,8
16	C54	Тело матки	5794	14,3	13049	14,3	0,5
17	C25	Поджелудочная железа	4016	78,9	9684	78,9	0,0
18	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	194	70,1	245	69,8	-0,4
19	C34	Бронхи и легкое	17424	58,5	27085	57,7	-1,4
	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	15	21,4	142	21,1	-1,4

№ п/п	Код по МКБ-10	Локализация	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль
			Абсолютное число	Одногодичная летальность	Абсолютное число	Одногодичная летальность	
	C01	Основание языка	468	51,4	506	50,6	-1,6
	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	17689	58,8	27169	57,7	-1,9
	C23	Желчный пузырь	704	76,6	877	74,7	-2,5
	C16	Желудок	16990	56,9	19828	54,6	-4,2
	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	117	46,2	207	44,0	-4,8
	C15	Пищевод	3046	72,8	4914	68,8	-5,5
	C20	Прямая кишка	6388	30,7	11898	28,9	-5,9
	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	805	31,5	2228	29,4	-6,7
	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	4480	28,4	9973	26,5	-6,7
	C50	Молочная железа	19600	10,1	37397	9,4	-6,8
	C93	Моноцитарный лейкоз	71	57,7	108	53,7	-6,9
	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	270	47,8	113	44,2	-7,5
	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	299	37,8	498	34,5	-8,6
	C11	Носоглотка	197	38,1	265	34,7	-8,8
	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	1155	33,8	2556	30,8	-8,9
	C44	Кожа (кроме меланомы)	11476	4,0	33571	3,6	-9,0
	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	374	47,4	415	43,1	-9,1
	C22	Печень и внутрипеченочные желчные протоки	1573	84,4	3685	76,5	-9,4
	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	8184	32,7	16017	29,5	-9,7
	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1240	75,4	1914	68,1	-9,7
	C53	Шейка матки	4230	20,6	8410	18,6	-9,7
	C69	Глаз и его придаточный аппарат	326	10,7	656	9,6	-10,5
	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	133	19,5	900	17,4	-10,8
	C40,41	Кости и суставные хрящи	681	36,0	770	32,1	-10,8
	C32	Гортань	2378	36,2	3321	32,2	-10,9
	C52	Влагалище	307	36,5	259	32,0	-12,2
	C19	Ректосигмоидное соединение	1428	38,0	3356	33,2	-12,6
	C30	Полость носа и среднее ухо	144	28,4	175	24,6	-13,4
	C13	Нижняя часть глотки	666	62,2	1098	53,6	-13,8
	C12,13	Гортаноглотка	670	61,9	1344	52,2	-15,7
	C31	Придаточные пазухи	155	47,4	323	39,9	-15,8
	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	536	75,0	1037	62,5	-16,7
	C18	Ободочная кишка	11257	39,8	23744	33,2	-16,7
	C43	Меланома кожи	2660	18,2	7016	15,1	-17,1
	C56	Яичник	4114	32,2	7985	26,4	-18,0
	C10	Ротоглотка	384	61,7	1134	50,4	-18,4
	C67	Мочевой пузырь	4019	28,4	8961	23,0	-18,9
	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	307	23,9	355	19,2	-19,7
	C00-96	Все злокачественные новообразования	154132	36,2	311092	29,0	-19,8
	C01,02	Язык	1007	54,0	1977	43,2	-20,0
	C02	Другие и неуточненные части языка	539	57,5	1471	45,9	-20,2
	C33	Трахея	265	81,1	84	64,3	-20,7

№ п/п	Код по МКБ-10	Локализация	1995-1999		2015-2019		Прирост/убыль
			Абсолютное число	Одногодичная летальность	Абсолютное число	Одногодичная летальность	
	C64	Почка	5209	27,4	12371	20,4	-25,4
	C17	Тонкий кишечник	235	57,4	831	40,9	-28,8
	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	681	46,4	2049	32,3	-30,4
	C62	Яичко	507	14,8	929	9,9	-33,1
	C61	Предстательная железа	3464	24,2	19524	13,2	-45,4
	C21	Анус и анальный канал	368	46,5	763	23,9	-48,6
	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	54	42,6	232	20,7	-51,4
	C58	Плацента	28	17,9	32	6,3	-65,0
	C73	Щитовидная железа	2287	12,0	8687	3,8	-68,5

Таким образом, впервые в России представлены результаты исследования динамики и рангового распределения однолетней наблюдаемой выживаемости больных ЗНО на уровне федерального округа, проведенного на основе БД ПРР по всем без исключения рубрикам МКБ-10. В целом наблюдается положительная динамика выживаемости больных, особенно на первом году наблюдения. Однолетняя летальность больных ЗНО в СЗФО РФ, исчисленная на основе выверенной БД ПРР, снизилась с 36,2 до 29,0% или на 19,8%. Предварительные итоги исследования однолетней выживаемости больных ЗНО в 2020 г. показали существенное отрицательное воздействие на её уровень эпидемии коронавируса (SARS-CoV-2-бета коронавируса).

Вклад авторов

Мерабишвили В.М. — разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи;

Беляев А.М. — научное редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА. 2011:330. [Merabishvili VM. Survival of cancer patients. (Saint Petersburg) KOSTA, 2011;(2 Pt I):330 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА. 2011:408 [Merabishvili VM. Survival of cancer patients. (Saint Petersburg) KOSTA. 2011;(2 Pt II):408 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ООО «Фирма КОСТА». 2006:440 [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients.(Saint Petersburg) KOSTA. 2006:408 (In Russ.)].
- Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al, eds. Survival of Cancer Patients in Europe: The EUROCORE-2 study. IARC Sci Publ. 1999;(151):1-572.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EUROCORE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. Ann Oncol. 2003;14(Suppl 5):v61-118. doi:10.1093/annonc/mdg754.
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCORE Study. IARC Sci Publ 1995;132.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45(6):931-91. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.018.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):23-34. doi:10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
- Аарелейд Т.П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968-1981 гг. Вопросы онкологии. 1986;32(12):8-12 [Aareleid TP. Calculation of survival rates of patients with breast cancer in the Estonian SSR, 1968-1981. Vopr Onkol. 1986;32(12):8-12 (In Russ.)].
- Black RJ, Sharp L, Kendrick SW. Trends in cancer survival in Scotland 1968-90. Edinburg. 1993:261.
- Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. J. Chron. Dis. N 11. 1960;11(6):632-45. doi:10.1016/0021-9681(60)90062-x.
- Hakulinen T. On long-term relative survival rates. J Chronic Dis. 1977;30(7):431-43. doi:10.1016/0021-9681(77)90036-4.
- Parkin DM, Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. Analysis of survival. IARC Sci Publ. 1991;(95):159-76.
- Березкин Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях. Общая онкология. Под ред. Н.П. Напалкова. Л..1989:608-632. [Berezkin DP. The study of survival and individual prognosis in malignant tumors. General oncology. Napalkov NP, ed. Leningrad. 1989:608-632 (In Russ.)].
- Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л.1982:24 [Berezkin DP. Methods of studying the survival of cancer patients. Methodological recommendations. Leningrad. 1982:24 (In Russ.)].

16. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Старинский В.В., Егоров С.Н. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемости). Методические рекомендации № 97/85. М. 1997:23 [Ivanov OA, Syharev AE, Starinskii VV, et al. The method of processing the database of cancer patients (survival rate). Methodological recommendations No. 97/85. Moscow. 1997:23 (In Russ.)].
17. Напалков Н.П., Березкин Д.П. Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных. Вопросы онкологии. 1982;8:10-13 [Napalkov NP, Berezkin DP. Principles and methods of studying the survival of cancer patients. Vopr Onkol. 1982;(8):10-13. (In Russ.)].
18. Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В. Методы расчета показателей выживаемости. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М. 2005:246-254 [Petrova GV, Gretsova OP, Kharchenko NV. Methods of calculation of survival rates. Malignant tumors in Russia in 2003 (morbidity and mortality). Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, eds. Moscow, 2005:246-254 (In Russ.)].
19. Филатов В.Н. Принципы и методы изучения выживаемости как критерия эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями: дис. ... д-ра мед. наук. 1991:311 [Filatov VN. Principles and methods of studying survival as a criterion for the effectiveness of treatment of patients with malignant tumors: doctoral dissertation (Med.). 1991:311 (In Russ.)].
20. Яковлев А.Ю., Кадырова И.О., Цибульский В.М., Ржонсницкая Л.П. Автоматизированный непараметрический анализ данных о выживаемости онкологических больных. Л. 1985:10 [Yakovlev AYu, Kadyrova IO, Tsibulsky VM, et al. Automated nonparametric analysis of data on the survival of cancer patients. Leningrad, 1985:10 (In Russ.)].
21. Merabishvili VM, Belyaev AM. Stages of development of the system of objective assessment of the cancer service of Russia, the Northwestern Federal district of the Russian Federation (morbidity, mortality, reliability of accounting, primary mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant neoplasms). Part II. Pharmacy Formulas (3 №1). 2021:56-65 (In Chin.). doi:10.17816/phf52981.
22. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020:236 [Merabishvili VM. Malignant tumors in the Northwestern Federal district of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Prof. Belyaev AM, Prof. Shcherbakov AM, eds. (St.Petersburg) T8 Publishing technologies. 2020:236 (In Russ.)].
23. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербаков А.М., Демин Е.В., Мерабишвили Э.Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15-26 [Merabishvili VM, Arsentiev AI, Tarkhov SA, et al. Morbidity and mortality of the population from lung cancer, reliability of accounting. Siberian Journal of Oncology. 2018;17(6):15-26 (In Russ.)].
24. Мерабишвили В.М. Кальянго Кеннет, Вальков М.Ю., Дянченко А.А. Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями головного мозга (С71). Популяционное исследование. Вопросы онкологии. 2020;66(5):489-499 [Merabishvili VM, Kalyanogo K., Valkov MYu, et al. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the brain (C71). Population-based research. Vopr Onkol. 2020;66(5):489-499 (In Russ.)].
25. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: злокачественные новообразования кожи (С44). Погодичная летальность, медиана выживаемости, наблюдаемая и относительная выживаемость с учетом стадии заболевания. Популяционное исследование на уровне федерального округа. Часть 2// Вопросы онкологии. 2021;67(5):640-645 [Merabishvili VM. The state of oncological care in Russia: malignant neoplasms of the skin (C44). Typical mortality, median survival, observed and relative survival, taking into account the stage of the disease. Population-based research at the federal district level. Part 2. Vopr Oncol. 2021;67(5):640-645 (In Russ.)].
26. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование — Часть 2. Вопросы онкологии. 2020;66(6):900-644 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year mortality and survival of patients with malignant melanoma of the skin (C43). Population study — Part 2. Vopr Oncol. 2020;66(6):900-644 (In Russ.)].
27. Мерабишвили В.М., Океанов А.Е., Евмененко А.А. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком ободочной кишки в Санкт-Петербурге и Беларуси (по данным популяционных раковых регистров) Вопросы онкологии. 2017;63(3):394-405 [Merabishvili VM, Okeanov AE, Evmenenko AA. Dynamics of observed and relative survival of patients with colon cancer in St. Petersburg and Belarus (according to population cancer registers). Vopr Oncol. 2017;63(3):394-405 (In Russ.)].
28. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца — редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России) Формулы фармации. 2020;2(3):30-39 [Merabishvili VM. Malignant tumors of the heart — a rare, but dangerous tumor (based on the materials of the Northwestern Federal District of the Russian Federation). Pharmacy Formulas. 2020;2(3):30-39 (In Russ.)].
29. Мерабишвили В.М. Распространенность и выживаемость больных ЗНО вилочковой железы (С37). (Популяционное исследование на уровне федерального округа). Формулы Фармации. 2022;4(1):36-45 [Merabishvili VM. Prevalence and survival of patients with malignant tumors of thymus gland (C37). (Population study at the federal district level). Pharmacy Formulas. 2022;4(1):36-45 (In Russ.)].
30. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022;68(3):303-312 [Merabishvili VM. The state of oncological care in Russia: breast cancer among the male population, prevalence and survival of patients (population study at the federal district level). Vopr Oncol. 2022;68(3):303-312 (In Russ.)].

31. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Структура онкологической патологии и выживаемость больных злокачественными новообразованиями глаза и его придаточного аппарата (С69) с учетом пола, возраста и гистологической характеристики (популяционное исследование). Офтальмология. 2021;18(3):578-583 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Structure of oncological pathology and survival of patients with malignant neoplasms of the eye and its accessory apparatus (C69) taking into account gender, age and histological characteristics (population study). Ophthalmology. 2021;18(3):578-583 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 24.11.2022
 Прошла рецензирование 28.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level)

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

Introduction. The most objective criterion to evaluate the performance of medical service for cancer patients is the survival rate calculated according to international standards based on a carefully verified Population Cancer Registry.

In 2022, the population of the Northwestern Federal District of the Russian Federation amounted to 13.9 million people, equal to the populations of Belarus, Latvia and Lithuania combined.

For the first time in Russia, the one-year survival and mortality rates for 58 three-digit ICD-10 headings in the first year of follow-up have been calculated using the verified data from the population-based cancer registry database (DB PCR) of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD).

Aim. To present an analysis of the regional cancer services based on the calculation of the dynamics of the observed survival rates of 58 tumour localizations using the extensive verified material from the PCR database of the NWFD.

Materials and methods. The study used the information from a verified PCR database of the NWFD of more than 1,150,000 cases, and calculated survival rates using EURO-CARE methodology.

Results. The comparison of the levels of one-year survival rates of patients with malignant tumors for two follow-up periods (1995-1999 and 2015-2019) revealed an increase in one-year observed survival from 63,8 to 71,0, i.e. by 11,3%, respectively, the decrease in one-year mortality in the region was from 36,2 to 29,0%, i.e. by 19,8%. The greatest success was achieved (an increase in one-year survival of more than 25%) for the liver (C22), small intestine (C17), gallbladder (C22, 24), oropharynx and larynx (C10, 12, 13) cancer. More than 10% increase in one-year survival occurred in the tongue (C01, 02), esophagus (C15), prostate gland (C61), placenta (C58) and colon (C18) cancer. With an average indicator (C00-96) — 11,3%. Many other malignant tumor locations showed less promising outcomes.

Conclusion. The population-based study showed an improvement in cancer control interventions, a significant 11.3% increase in the one-year survival rate and a 19.8% decrease in the one-year mortality rate.

Keywords. Survival of patients, malignant tumors, one-year survival rate, first-year mortality, localization of malignant tumors, Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD).

For citation: Merabishvili VM, Belyaev AM. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):55-66. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66

Сведения об авторах

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., зав. научной лабораторией онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного Федерального округа России, руководитель Популяционного ракового регистра СЗФО РФ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, дом 68.

Беляев Алексей Михайлович, д-р мед. наук, проф., заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, дом 68, зав. кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

Merabishvili Vakhtang Mikhailovich, DSc (Med.), Prof., Leading Researcher, Head of the Scientific Laboratory of Oncological Statistics of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; Chairman of the Scientific and Methodological Council for the Development of Information Systems of the Oncological Service of the Northwestern Federal District of the Russian Federation; Head of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation; N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.

Belyaev Aleksei Mikhailovich, MD, DSc (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Director of N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia; Head of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya st., St.-Petersburg, 191015, Russia.

С.В. Тимофеева, С.Ю. Филиппова, А.О. Ситковская, Л.Н. Ващенко, Т.В. Аушева, С.М. Бабиева, С.М. Бакулина, А.А. Маслов, Ю.С. Шатова, И.А. Новикова, О.И. Кит

3D печать модели опухолевого роста РМЖ

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

Введение. 3D печать — это новый многообещающий метод создания трехмерных клеточных конструкций для всевозможных биомедицинских исследований. К преимуществам использования 3D-биопечати в биомедицинской сфере относятся разработка персонализированного дизайна для каждого пациента, высокая точность и создание сложных структур. Основным компонентом 3D-биопечати являются биочернила, обеспечивающие биосовместимость, механическую стабильность и высокое разрешение вовремя и после печати.

Цель исследования. Изучить влияние способа отверждения биочернил на основе метакрилата желатина и альгината на микроструктуру получаемого 3D конструкта и на морфологию инкапсулированных в него клеток рака молочной железы (РМЖ) BT20.

Материалы и методы. В нашем исследовании мы использовали метод экструзионной 3D печати на биопринтере BIO X (Cellink, США) с биочернилами на основе альгината и метакрилата желатина GelMa, смешанные с клетками линии рака молочной железы BT-20 в соотношении 2:1. Напечатанные конструкты полимеризовали двумя способами химическим или фотоотверждением. После отверждения конструкты с клетками помещали в питательную среду DMEM с добавлением 10% FBS и культивировали при 37°C и 5,5% CO₂. Затем образцы наблюдали и визуализировали с помощью микроскопа (Ti-S, Nikon, Япония). По истечении одной и двух недель культивирования часть конструктов фиксировали и заключали в парафиновые блоки. Далее по стандартной методике подготавливали срезы и окрашивали препараты гематоксилином и эозином.

Результаты. В результате мы спроектировали квадратные, 3-х слойные конструкты с инкапсулированными клетками рака молочной железы. При создании 3D моделей опухолевого роста РМЖ с использованием биочернил на основе метакрилата желатина и альгината, на наш взгляд, предпочтитель-

ным является фотоотверждение, так как оно позволяет создать губчатую микроструктуру из сообщающихся пор.

Заключение. Такая структура поддерживает миграцию клеток и способствует сохранению клеточной морфологии, приближенной к наблюдаемой *in vivo*.

Ключевые слова: 3D печать, модель *in vitro*, рак молочной железы, GelMa, биопечать, биочернила

Для цитирования: Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Маслов А.А., Шатова Ю.С., Новикова И.А., Кит О.И. 3D печать модели опухолевого роста РМЖ. Вопросы онкологии. 2023;69(1):67-73. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-67-73

Введение

По данным статистики всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по смертности в мире среди онкологических заболеваний (2,26 млн случаев) [1]. Доклинические исследования по разработке лекарств от рака традиционно основывались на цитотоксичности препарата *in vitro* в двухмерных (2D) моделях, однако такие модели не отражают фактическую реакцию опухоли в организме на исследуемое вещество. Двумерные модели обеспечивают клетки субстратом для прикрепления только в 2D измерении (например, к поверхности колбы или луночного планшета). Это одностороннее связывание изменяет клеточную морфологию, фенотип и профиль экспрессии генов клеток. Кроме того, клетки наполовину экспонируются в культуральной среде, что делает их более чувствительными к лекарствам [2-3]. Однако в нативной ткани клетки связываются друг с другом и с внеклеточным матриксом, образуя динамическую трехмерную сеть. 3D-модели *in vitro* позволяют воспроизвести микроокружение опухоли

(tumor micro environment — TME), обеспечивая межклеточные взаимодействия, перфузию и гипоксические условия [4]. По сравнению с 2D-моделями экспрессия генов, клеточная пролиферация, клеточная миграция или инвазия, клеточная морфология и гетерогенность в 3D-моделях *in vitro* ближе к *in vivo* [5].

3D-печать использовали для исследования РМЖ с разных точек зрения. Например, S. Svaminathan и соавт. предварительно сформированные сфероиды клеток MCF-10A и MDA-MB-231, печатали в желатин/альгинатных или коллагеновых/альгинатных биочернилах без влияния на жизнеспособность и морфологию клеток [6].

Отпечатанные сфероиды проявляли более высокую устойчивость к обработке паклитакселом, чем индивидуально отпечатанные клетки. Y. Wang и соавт. также использовали 3D-биопечать для изготовления моделей РМЖ, представляющих условия *in vivo*, которые можно использовать при скрининге лекарств. Они напечатали стромальный компартмент, используя мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (ADSC), и опухолевый компартмент в центре, используя клетки РМЖ 21PT, и проверили реакцию клеток на доксорубин [7].

В другом исследовании метод биопечати на основе совместной экструзии использовался для изготовления различных типов геометрии с использованием клеток РМЖ человека (MDA-MB-231) и мышинных макрофагов для скрининга противоопухолевых препаратов [8]. Это исследование показало, что форма биопечатного микроканала, который содержал макрофаги в центре, влияла на профиль их миграции и взаимодействие с клетками РМЖ в периферическом слое оболочки. Более того, исследователи продемонстрировали, что между опухолевыми клетками и макрофагами образовалась паракринная петля, которая, в свою очередь, улучшила миграцию клеток.

Несмотря на большое количество разработанных 3D-моделей РМЖ, исследователи не пришли к единому знаменателю в вопросе стандартизации материала для биочернил [9]. Тем не менее, в литературе чаще всего встречаются положительные отзывы об использовании биочернил на основе гидрогеля [10]. Гидрогели позволяют встраивать один или несколько типов клеток (например, адипоциты, фибробласты и макрофаги) или опухолевые сфероиды, биохимические и механические сигналы, и таким образом точно имитируют микроокружение опухоли. Поскольку гидрогели могут быть получены в различных формах и компонентах, благодаря этому возможно воспроизводить сложность и гетерогенность опухоли [11].

В нашем исследовании мы использовали гидрогель GelMA на основе желатина, состоящий из белков, присутствующих в базальной мембране клеток, таких как фибронектин и ламинин [12]. GelMA может сшиваться под воздействием света, что делает его особенно ценным, когда требуется пространственный контроль над биохимическими факторами или жесткостью. Основная проблема применения любого гидрогеля, в том числе и GelMA, в качестве трехмерной матрицы заключается в балансе прочности конструкта и его биологической функциональности. Поэтому оптимизация условий печати и тип отверждения напечатанных конструктов с инкапсулированными клетками остается сложной задачей. С одной стороны, В. Mirani и соавт. [13] утверждают, что низкая вязкость фотоотверждаемых биочернил затрудняет их стабилизацию и преобразование в гидрогелевые нити, а с другой, по мнению А. Munaz, и соавт. [14] при химическом сшивании биочернил размер пор меньше, что уменьшает диффузию кислорода и питательных веществ, необходимых для выживания клеток [13-14].

Целью нашего исследования было установить какой тип отверждения биочернил на основе метакрилата желатина и альгината оптимален для печати модели опухолевого процесса РМЖ.

Материалы и методы

Подготовка биочернил

В нашем исследовании мы использовали экструзионный метод печати и биочернила из GelMA А, смешанные с клетками РМЖ BT-20. Биопринтинг на основе экструзии позволяет создавать трехмерные структуры слой за слоем путем непрерывного распыления гидрогелей посредством механического или воздушного давления в место нанесения отдельных капель [15].

Клеточная культура BT20

Клетки линии РМЖ человека BT20 снимали с культурального пластика при помощи 0,1% раствора трипсина и смешивали в соотношении 1:10 с чернилами GelMA А (Cellink, США). Концентрация клеток в конечной смеси составила 2,5 млн/мл.

Параметры печати модели

Печать квадратного конструкта с длиной стороны 1 см с ортогональным заполнением (шаг заполнения 0,5 см), состоящего из 3-х слоев осуществляли на биопринтере BIO X (Cellink, США) при температуре чернил 26°C, температуре печатного стола 10°C, давлении 8 кПа, скорости печати 10 мм/с, диаметре иглы 22G. Далее напечатанные конструкты отверждали одним из двух способов.

Отверждение

Осуществляли 2 варианта отверждения 3D моделей. В первом случае конструкты отверждали химическим путем погружения в раствор 100 мМ CaCl₂ на 1 мин. Во втором случае, после печати конструкта производили фотоотверждение штатным источником света с длиной волны 405 нм биопринтера BIO X (Cellink, США) в течение 20 сек с расстояния 5 см. После отверждения конструкты с клетками дважды отмывали в растворе Хэнкса (Биолот, Россия), содержащем ионы Ca²⁺ и Mg²⁺, и помещали в питательную среду DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки.

Детекция

Культивирование полученных конструктов проводили при 37°C и 5,5% CO₂. Ежедневно в течение двух недель осуществляли фотографирование клеток, заключенных в биогель, в проходящем свете. По истечении одной и двух недель культивирования часть конструктов фиксировали в 10% формалине и заключали в парафиновые блоки. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином и фотографировали при увеличении 400X, далее при помощи ПО ImageJ определяли площадь и округлость пор по формуле $circularity = Perimeter^2 / (4 * \pi * Area)$.

Результаты

Физические свойства GelMA A после биопечати

Сначала мы изучили свойства биочернил и их пригодность для печати конструктов. При выборе оценивались три критерия: 1) способность полимеризоваться и придавать гелю достаточную жесткость для потенциального сохранения структурной и геометрической целостности напечатанных конструктов; 2) полимеризуемый гель должен быть вязким достаточно для удовлетворительного завершения процесса экструзии, с правильной формой нити во время пе-

чати и сохранением архитектоники структуры во время печати (экструдированность); 3) матрица должна способствовать длительному культивированию инкапсулированных клеток ВТ-20. Благодаря термоиндуцируемой гелеобразующей способности желатина, *GelMA A* (5% вес./об.) способен полимеризоваться при низкой температуре (15°C) с образованием геля, вязкость которого достаточна для того, чтобы выдержать процесс экструзии.

Микроскопическое строение конструктов после химического и фотоотверждения

Как представлено на рис. 1, площадь пор на срезе при фотоотверждении напечатанного конструкта составила в среднем $1,5 \pm 0,7 \text{ мкм}^2$ ($M \pm SD$, $n=500$), что достоверно меньше, чем при химическом отверждении ($4,5 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$, $n=500$) ($\alpha=0,05$, $df=998$) (рис. 2).

Кроме того, при химическом отверждении конструкта поры были практически идеально круглыми (округлость $1,2 \pm 0,2 M \pm SD$, $n=500$), а при фотоотверждении поры имели неправильную форму (округлость $2,5 \pm 0,6$, $n=500$), что говорит об их способности сообщаться между собой.

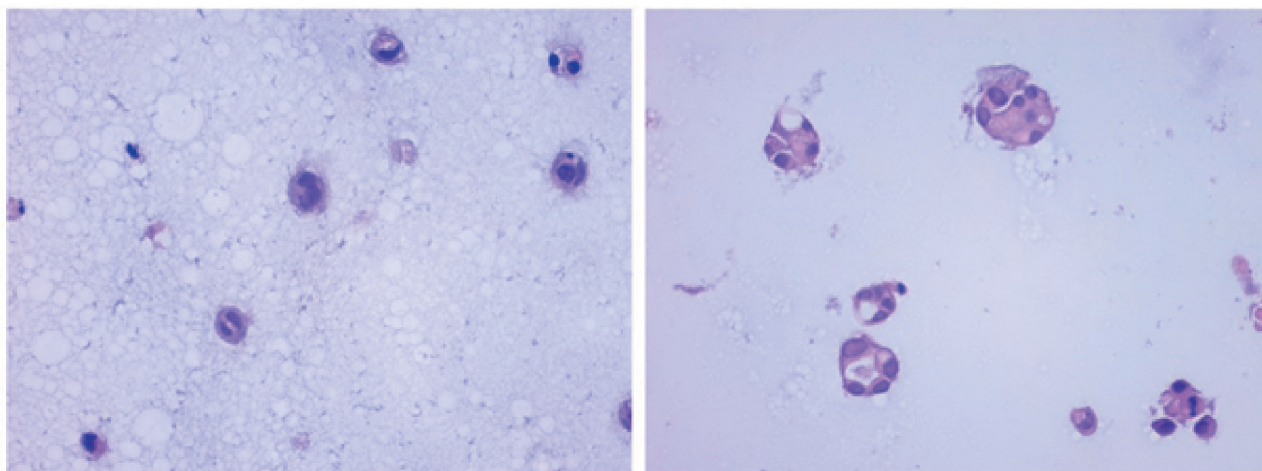


Рис. 1. Химическое отверждение 3D конструкта с клетками ВТ-20. А — 1 нед, ув. 40; Б — 2 нед, ув. 40

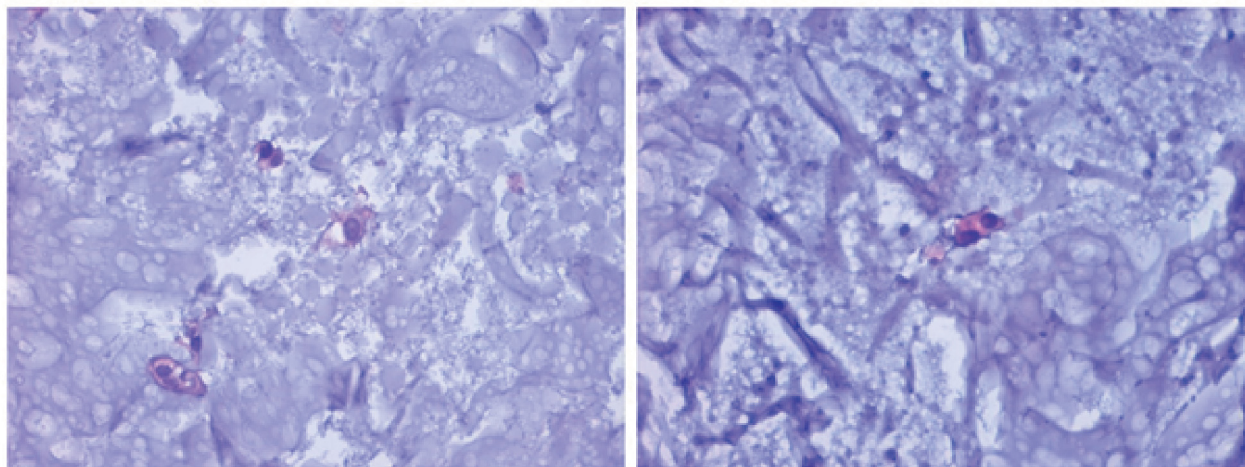


Рис. 2. Фотоотверждение 3D конструкта с клетками ВТ-20. А — 1 нед, ув. 40; Б — 2 нед, ув. 40

Морфология и пролиферация инкапсулированных клеток культуры BT20

В фототвержденном биогеле клетки BT20 спустя неделю культивирования имели неровную форму с крупными отростками, заполняющими щели в порах конструкта. При этом размер клеточных колоний не превышал 2-х клеток. Тем временем клетки и образуемые ими колонии в химически отвержденном биогеле имели круглую форму и не формировали отростки. Размер колоний в химически отвержденном конструкте составил 2-4 клетки.

После двух недель культивирования наблюдали отмирание клеток в фотоотвержденном биогеле без увеличения размера колоний. В свою очередь, в химически отвержденном конструкте формировались колонии округлой формы без признаков ветвления мембраны клеток и взаимодействия с матриксом по 8-10 клеток. Также было отмечено, что вокруг больших колоний частично разрушались поры конструкта и накапливался внеклеточный матрикс.

Обсуждение

Многочисленные исследования подчеркнули исключительную важность взаимодействия клеток опухоли и ее стромы в прогрессировании, метастазировании опухоли, и ее устойчивости к противоопухолевой терапии. Трехмерные модели *in vitro*, имитирующие микроокружение опухоли, имеют решающее значение для разработки эффективных стратегий лечения и изучения молекулярных механизмов образования, прогрессирования и метастазирования опухоли. Однако отсутствие универсальных биочернил и разница в плотности посева клеток затрудняют оценку корреляции результатов [16].

В этом исследовании мы показали, что гидрогель GelMA A является отличным кандидатом для исследований, связанных с раком, благодаря его биосовместимости и способности создавать организованные клеточные конструкции. Предложенная модель опухоли с микроструктурой также дает уникальное представление о морфологии раковых клеток. Клетки BT20 приобрели высокоинвазивные характеристики со смесью круглой и веретенообразной морфологии.

В предыдущих исследованиях Daly и соавт. сравнивали агарозный гель с тремя другими гидрогелями в качестве биочернил в составе с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) для 3D-печати хрящевой ткани. Альгинат и агароза показали более высокую дифференцировку гиалиноподобных хрящевых клеток и 80% жизнеспособных МСК [17]. Jia и соавт. использовали альгинат в сочетании с синтетическими полимерами 4-х цепочечный

поли(этиленгликоль)-тетра-акрилат (PEGTA) и метакрилат желатина (GelM A) для 3D-печати сосудистой ткани. Эта смесь биочернил продемонстрировала благоприятные биологические характеристики, которые способствовали распространению и пролиферации инкапсулированных эндотелиальных и стволовых клеток в биопечатных конструкциях [18].

Таким образом 3D-печать чрезвычайно полезный подход к созданию моделей рака молочной железы, поскольку он позволяет пространственно контролировать типы клеток, биохимический состав и жесткость напечатанных моделей.

Заключение

В биочернилах GelMA A под действием фотоотверждения образуется каркас из сшитых между собой молекул желатина. Молекулы желатина, благодаря наличию RGD-трипептидных мотивов, поддерживают взаимодействие клеточной мембраны с субстратом, что приводит к ветвлению клеток. Однако существует и ряд недостатков. Так, например, мы предполагаем, что из-за небольшого размера пор в каркасе из GelMA A ограничено питание клеток. Следовательно, клеткам не хватает питания, и их способность к длительному росту и размножению ограничена. В то же время при химическом отверждении в отсутствие полимеризации желатин постепенно вымывается в питательную среду, что приводит к формированию каркаса с высоким содержанием альгината и низким содержанием желатина. Следовательно, конструкт не поддерживает адгезию клеточных мембран и клетки и колонии BT20 обладают округлой формой. Тем не менее, наличие больших, по сравнению с фотоотвержденным биогелем пор, приводит к эффективному обмену веществ и поддержанию жизнеспособности клеток. По нашему мнению, после серии проведенных экспериментов фотоотверждение является оптимальным выбором для создания 3D моделей опухолевого роста РМЖ с использованием биочернил на основе метакрилата желатина и альгината. Фотоотверждение обеспечивает создание губчатой микроструктуры из сообщающихся пор, что поддерживает миграцию клеток и способствует сохранению клеточной морфологии, приближенной к наблюдаемой *in vivo*. В перспективе мы планируем серию экспериментов с клетками первичных опухолей РМЖ пациентов.

Вклад авторов

Тимофеева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа;

Филиппова С.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ситковская А.О. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Ващенко Л.Н. — предоставление биоматериала;

Аушева Т.В. — предоставление биоматериала;

Бабиева С.М. — предоставление биоматериала;

Бакулина С.М. — предоставление биоматериала;

Маслов А.А. — курирование эксперимента;

Шатова Ю.С. — предоставление биоматериала;

Новикова И.А. — курирование эксперимента;

Кит О.И. — курирование эксперимента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Asghar W, El Assal R, Shafiee H, et al. Engineering cancer microenvironments for in vitro 3-D tumor models. *Mater Today (Kidlington).* 2015;18(10):539-553. doi:10.1016/j.mattod.2015.05.002.
- Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, et al. Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. *Oncol Rep.* 2015;33(4):1837-43. doi:10.3892/or.2015.3767.
- Тимофеева С.В., Шамова Т.В., Ситковская А.О. 3D-биопринтинг микроокружения опухоли: последние достижения. *Журнал общей биологии.* 2021;82(5):389-400 [Timofeeva SV, Shamova TV, Sitkovskaya AO. 3D bioprinting of the tumor microenvironment: recent advances. *Zh Obshch Biol.* 2021;82(5):389-400 (In Russ).] doi:10.31857/S0044459621050067.
- Breslin S, O'Driscoll L. The relevance of using 3D cell cultures, in addition to 2D monolayer cultures, when evaluating breast cancer drug sensitivity and resistance. *Oncotarget.* 2016;7(29):45745-45756. doi:10.18632/oncotarget.9935.
- Swaminathan S, Hamid Q, Sun W, et al. Bioprinting of 3D breast epithelial spheroids for human cancer models. *Biofabrication.* 2019;11(2):025003. doi:10.1088/1758-5090/aafc49.
- Wang Y, Shi W, Kuss M, et al. 3D Bioprinting of Breast Cancer Models for Drug Resistance Study. *ACS Biomater Sci Eng.* 2018;4(12):4401-4411. doi:10.1021/acsbomaterials.8b01277.
- Grolman JM, Zhang D, Smith AM, et al. Rapid 3D Extrusion of Synthetic Tumor Microenvironments. *Adv Mater.* 2015;27(37):5512-7. doi:10.1002/adma.201501729.
- Tarassoli SP, Jessop ZM, Jovic T, et al. Candidate Bioinks for Extrusion 3D Bioprinting-A Systematic Review of the Literature. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:616753. doi:10.3389/fbioe.2021.616753.
- Gopinathan J, Noh I. Recent trends in bioinks for 3D printing. *Biomater Res.* 2018;22:11. doi:10.1186/s40824-018-0122-1.
- Ozbolat IT, Peng W, Ozbolat V. Application areas of 3D bioprinting. *Drug Discov Today.* 2016;21(8):1257-71. doi:10.1016/j.drudis.2016.04.006.
- Yue K, Trujillo-de Santiago G, Alvarez MM, et al. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials.* 2015;73:254-71. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.08.045.
- Mirani B, Stefanek E, Godau B, et al. microfluidic 3d printing of a photo-cross-linkable bioink using insights from computational modeling. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;7(7):3269-3280. doi:10.1021/acsbomaterials.1c00084.
- Yin J, Yan M, Wang Y, et al. 3D bioprinting of low-concentration cell-laden gelatin methacrylate (GelMA) bioinks with a two-step cross-linking strategy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(8):6849-6857. doi:10.1021/acscami.7b16059.
- Munaz A, Vadivelu RK, St. John J, et al. Three-dimensional printing of biological matters. *J Sci-Adv Mater Dev.* 2016;1(1):1-17. doi:10.1016/j.jsamd.2016.04.001.
- Hospodiuk M, Dey M, Sosnoski D, et al. The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. *Biotechnol Adv.* 2017;35(2):217-239. doi:10.1016/j.biotechadv.2016.12.006.
- Daly AC, Critchley SE, Rencsok EM, et al. A comparison of different bioinks for 3D bioprinting of fibrocartilage and hyaline cartilage. *Biofabrication.* 2016;8(4):045002. doi:10.1088/1758-5090/8/4/045002.
- Jia W, Gungor-Ozkerim PS, Zhang YS, et al. Direct 3D bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink. *Biomaterials.* 2016;106:58-68. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.07.038.

Поступила в редакцию 26.09.2022

Прошла рецензирование 29.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

*S.V. Timofeeva, S.Yu. Filippova, A.O. Sitkovskaya,
L.N. Vashchenko, T.V. Ausheva, S.M. Babieva,
S.M. Bakulina, A.A. Maslov, Yu.S. Shatova,
I.A. Novikova, O.I. Kit-*

3D bioprinting of a breast tumor model

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Introduction. 3D printing is a promising new method for building 3D cell constructs for all kinds of biomedical research. The advantages of using 3D bioprinting in the biomedical field include high precision, the opportunity to generate patient-specific tissue and to build complex structures. The main component of the 3D bioprinting is the bioink that ensures biocompatibility, mechanical stability, and high resolution during and after printing.

Aim. To study the effect of curing method of gelatin methacryloyl (GelMA) and alginate bioink on the microstructure of

the resulting 3D construct and on the morphological features of the encapsulated into bioink BT20 breast cancer cells.

Materials and methods. In our study, we used the extrusion based 3D printing on a BIO X bioprinter (Cellink, USA) with gelatin methacryloyl (GelMA)-alginate bioinks mixed with BT-20 breast cancer cells in a ratio of 2:1. The printed constructs were polymerized in two ways, either chemically or by photo-curing. After curing, the constructs with cells were placed in DMEM medium supplemented with 10% FBS and cultured at 37°C and 5.5% CO₂. The samples were then observed and visualized using a microscope (Ti-S, Nikon, Japan). After one and two weeks of cultivation, some of the constructs were fixed and encased in paraffin blocks. Then, according to the standard procedure, sections were prepared and stained with hematoxylin and eosin.

Results. As a result, we constructed square, 3-layer constructs with encapsulated breast cancer cells. When creating 3D models of breast cancer growth using GelMA and alginate-based bioinks, in our opinion, photo-curing is preferable, as it allows to create a spongy microstructure of intercommunicating pores.

Conclusion. This structure supports cell migration and helps to preserve similar to observed in vivo cell morphology.

Keywords: 3D printing, in vitro model, breast cancer, GelMa, bioprinting, bioink

For citation: Timofeeva SV, Filippova SYu, Sitkovskaya AO, Vashchenko LN, Ausheva TV, Babieva SM, Bakulina SM, Maslov AA, Shatova YuS, Novikova IA, Kit OI. 3D bioprinting of a breast tumor model. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):67-73. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-67-73

Сведения об авторах

Тимофеева Софья Владимировна, науч. сотр. лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>, timofeeva.sophia@gmail.com.

Филиппова Светлана Юрьевна, науч. сотр. лаборатории клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>.

Ситковская Анастасия Олеговна, канд. биол. наук, зав. лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>.

Ващенко Лариса Николаевна, д-р. мед. наук, проф., зав. отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>.

Аушева Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>.

Бабиева Стелла Михайловна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

Бакулина Светлана Михайловна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63.

Маслов Андрей Александрович, д-р. мед. наук, проф., главный врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>.

Шатова Юлиана Сергеевна, д-р. мед. наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>.

Новикова Инна Арнольдовна, канд. мед. наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>.

Кит Олег Иванович, д-р. мед. наук, проф., акад. РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

Timofeeva Sofia Vladimirovna, Researcher, Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, timofeeva.sophia@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>.

Filippova Svetlana Yuryevna, Researcher, Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-5896>.

Sitkovskaya Anastasia Olegovna, PhD (Bio.), Head of the Laboratory of Cell Technology, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-1756>.

Vashchenko Larisa Nikolaevna, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, Oncologist, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>.

Ausheva Tatyana Valerievna, PhD (Med.), Senior Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>.

Babieva Stella Mikhailovna, PhD (Med.), Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037.

Bakulina Svetlana Mikhailovna, PhD (Med.), Researcher, Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037.

Maslov Andrey Alexandrovich, DSc (Med.), Prof., Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-4578-9832>.

Shatova Yuliana Sergeevna, DSc (Med.), Oncologist, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>.

Novikova Inna Arnoldovna, PhD (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>.

Kit Oleg Ivanovich, DSc (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th line st., Rostov-on-Don, Russia, 344037, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>.

А.П. Соколенко^{1,2}, А.О. Иванцов¹, Т.В. Городнова¹, Х.Б. Котив¹, И.В. Бизин¹,
Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадьювантную терапию

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

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

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

Введение. Эффект химиотерапии на опухоль не ограничивается механистическим взаимодействием между противоопухолевым препаратом и трансформированной клеткой. Воздействие цитостатических препаратов провоцирует целый спектр изменений в иммунном микроокружении.

Цель исследования. Проанализировать профиль экспрессии иммунных и воспалительных молекул, а также выраженность воспалительной инфильтрации в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности, которые подвергались стандартной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии, и сопоставить результаты молекулярного и морфологического анализа с клиническим ответом на лечение.

Материалы и методы. В исследование включено 36 пациенток, которые получали стандартную комбинацию паклитаксела и карбоплатина в качестве предоперационной терапии. Образцы РНК из первичных хемонаивных опухолей (n=25) и постоперационных остаточных тканей (n=28) были проанализированы методом таргетного РНК-секвенирования с использованием панели Human Inflammation and Immunity Transcriptome QIAseq Targeted RNA Panel (Qiagen, USA). Оценка иммуновоспалительной инфильтрации выполнена с использованием балльной системы от 0 до 3 (0 — нет инфильтрации, 1 — минимальная инфильтрация, 2 — фокальная инфильтрация, 3 — распространенная инфильтрация). 107 первичных и резидуальных карцином были доступны для сопоставления типа мутации *TP53* и выраженности инфильтрации. Анализ мутаций *TP53* выполнялся методом высокопроизводительного секвенирования. Еще

38 первичных карцином яичника были подвергнуты таргетному секвенированию с использованием панели SeqCap EZ CNV/LOH Backbone Design для анализа нарушений копийности хромосом и построения профилей хромосомной нестабильности.

Результаты. Выраженность лимфоцитарной инфильтрации в опухолях до и после неоадьювантной терапии не коррелировала с клиническим ответом на комбинацию паклитаксела и карбоплатина. В хемонаивных карциномах с высоким содержанием лимфоцитов наблюдалась гиперэкспрессия мРНК *CD3E*, *CXCL13*, *LYZ*, *CCL5*, *CD27*, *CD3D*, *IL2RG*, *CD2* и *SELL*. В остаточных послеоперационных тканях с высокой лимфоцитарной инфильтрацией были повышены уровни мРНК *CCL18*, *CXCL13*, *CD27*, *LYZ*, *RUNX3* и *SELL*. В хемонаивных опухолях с миссенс-мутациями *TP53*, по сравнению с другими мутациями, достоверно чаще наблюдалась высокая лимфоцитарная инфильтрация. Эффект типа мутации *TP53* на выраженность инфильтрации усиливался в контексте хромосомной нестабильности: во всех карциномах, характеризовавшихся хромосомной нестабильностью non-BRCAness типа и с не-миссенс-мутациями, инфильтрация отсутствовала или была очень слабой (p=0.03).

Заключение. Профиль мРНК иммунных и воспалительных молекул позволяет дифференцировать опухоли с высокой и низкой лимфоцитарной инфильтрацией; результаты исследования свидетельствуют о возможной роли p53 в иммунном микроокружении.

Ключевые слова: иммунное микроокружение, лимфоцитарная инфильтрация, мутация *TP53*, неоадьювантная терапия, рак яичника, транскрипционный профиль

Для цитирования: Соколенко А.П., Иванцов А.О., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Бизин И.В., Имянитов Е.Н. Иммунное микроокружение в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности: ассоциация с молекулярными характеристиками и ответ на стандартную неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии.* 2023;69(1):74-81. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81

Введение

Иммунное микроокружение — это важный компонент опухолевого роста. Иммунный контекст — состав и выраженность иммунного и воспалительного инфильтрата, а также спектр секретируемых иммунокомпетентными клетками молекул, оказывают непосредственное влияние на формирование первичного опухолевого очага и на его метастатическое распространение [1].

Ответ иммунной системы на присутствие опухолевых клеток имеет множество позитивных и негативных регуляторов. При этом негативные регуляторы не только позволяют опухолевым клеткам избегать иммунной атаки, но и, в определённой степени, могут способствовать прогрессии онкологического заболевания [2].

С точки зрения иммуноморфологии опухоли могут быть классифицированы как «hot» (горячие) — инфильтрированные CD8⁺-лимфоцитами и CD4⁺-клетками и экспрессирующие молекулы иммунных контрольных точек, и «cold» (холодные) — в строме которых практически не обнаруживаются опухоль-инфильтрирующие лимфоциты. Источником неоантигенов в новообразованиях являются соматические мутации. Опухоли с выраженной мутационной нагрузкой, например, MSI-положительные карциномы, традиционно считаются высокоиммуногенными и хорошо отвечающими на ингибиторы контрольных точек [3]. Существенная доля серозных карцином яичника высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian carcinomas, HGSOCs) характеризуется недостаточностью гомологичной рекомбинации. Этот тип нарушений ДНК-репарации сопровождается выраженной хромосомной нестабильностью, а подобные опухоли потенциально высокоиммуногенны. Показано, что содержание CD8⁺-лимфоцитов в HGSOC положительно коррелирует с более благоприятным течением заболевания. До 30% BRCA1-ассоциированных карцином яичника характеризуются выраженной CD8⁺-инфильтрацией [4]. Тем не менее, эффективность собственно иммунотерапии при HGSOCs остается невысокой.

В литературе представлены данные, что системная цитостатическая терапия может моди-

фицировать иммунный профиль опухоли, например, стимулировать экспрессию PD-L1 [5]. Действительно, эффект химиотерапии на опухоль не ограничивается механистическим взаимодействием между противоопухолевым препаратом и трансформированной клеткой. Показано, что воздействие цитостатических препаратов провоцирует целый спектр изменений в иммунном микроокружении [6]. Подобные дополнительные эффекты могут носить как благоприятный (например, увеличение антигенной нагрузки при клеточной гибели), так и нежелательный (например, иммуносупрессия из-за снижения количества активно пролиферирующих иммунокомпетентных клеток) характер. Более того, различные комбинации цитостатиков обладают разным иммуномодулирующим эффектом: в частности, в карциномах яичника наиболее благоприятный иммунологический профиль формировался при лечении стандартной схемой паклитаксел плюс карбоплатин [7].

В данном исследовании мы проанализировали профиль экспрессии иммунных и воспалительных молекул и выраженность воспалительной инфильтрации в карциномах яичника высокой степени злокачественности, которые подвергались стандартной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), и сопоставили его с ответом на лечение.

Материалы и методы

Таргетный анализ мРНК в первичных и резидуальных серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности. Для анализа иммунного и воспалительного транскрипционного профиля были использованы архивные гистологические образцы опухолевых тканей 36 пациенток с HGSOCs. Таргетному высокопроизводительному РНК-секвенированию было подвергнуто 53 образца. 25 образцов были представлены первичными хемонайвными опухолями, которые были получены при трепан-биопсии или диагностической лапароскопии; еще 28 образцов были представлены постоперационными тканями после завершения неоадьювантного этапа лечения. Все пациентки в качестве первой линии химиотерапии получали стандартную комбинацию паклитаксела и карбоплатина. Для анализа профилей экспрессии мРНК в опухолевом микроокружении была использована панель Human Inflammation and Immunity Transcriptome QIAseq Targeted RNA Panel (Qiagen), которая включает 475 генов, вовлеченных в различные аспекты иммунного ответа и воспаления.

Для экстракции РНК использовали набор PureLink™ FFPE Total RNA Isolation Kit (Invitrogen, USA). Микродиссекции подвергался весь участок опухоли в пределах инвазивного края. 400 нг РНК, обработанной ДНКазой, использовали для подготовки библиотек кДНК в соответствии с протоколом производителя [https://geneglobe.qiagen.com/product-groups/qiaseq-targeted-rna-panels]. Протокол включал следующие шаги: синтез кДНК, молекулярное баркодирование («мечение» уникальных молекул РНК индивидуальной последовательностью) и амплификацию со специфическими праймерами, индексирование образцов. Наличие молекулярных баркодов позволяет удалить

дубликаты, возникающие в ходе обогащения матрицы методом амплификации. Готовые обогащенные библиотеки кДНК секвенировали на приборе NextSeq 500 в режиме single-read по 150 п.о. со средним количеством прочтений на образец 6,5 млн. Первичная биоинформатическая обработка и вторичный анализ выполнялись в облачном сервисе GeneGlobe Data Analysis Center (<https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze/>).

Анализ мутаций TP53 в первичных и резидуальных серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности. Для анализа мутаций TP53 было доступно 107 опухолевых образцов. Первичные карциномы яичника, полученные до начала терапии, (n=44) и постоперационные образцы остаточных опухолевых тканей (n=63) были подвергнуты таргетному высокопроизводительному секвенированию кодирующей последовательности гена TP53 как описано в [8].

Анализ профилей соматических нарушений копийности (CNA). Оценка копийности участков хромосом методом ACNV (Allelic Copy Number Variation, Genome Analysis Tool Kit) была выполнена в 38 первичных карциномах. Для этого ДНК-библиотеки обогащали с использованием панели зондов SeqCap EZ CNV/LOH Backbone Design (Roche), которые покрывают частые однонуклеотидные полиморфные локусы через каждые 50 Kb. Подход к идентификации CNA включает следующие шаги: на первом этапе анализа отбирают гетерозиготные локусы с высоким качеством прочтений (GT > 98, QUAL > 300) в образце нормы, далее в образце соответствующей опухоли определяют MAF (minor allele fraction) для каждого из локусов. Разделение генома опухоли на сегменты осуществляется на основании глубины прочтения и величины MAF с использованием команд PerformAlleleFractionSegmentation и AllelicCNV. Это позволяет построить диаграммы (команда PlotACNVResults), отображающие участки с изменением копийности относительно панели норм для каждой из хромосом. Для определения относительной доли генома, демонстрирующей LOH (loss-of-heterozygosity, потерю гетерозиготности), использовался перечень сегментов со значениями MAF_Post_Mode. В частности сегменты делили на два кластера с помощью kmeans и протяженность кластера с наименьшим центром MAF, далее сравнивался с общей протяженностью всех сегментов. Профили хромосомной нестабильности были разделены на два типа — BRCAness и non-BRCAness в соответствии с критериями, изложенными А.Р. Sokolenko и соавт. [8].

Анализ клинико-морфологических характеристик. Данные экспрессионных профилей были дополнены анализом воспалительной инфильтрации: эта характеристика

оценивалась в первичных и резидуальных карциномах в соответствии с рекомендациями [9]. В данной работе предложена балльная система оценки от 0 до 3, где 0 соответствует отсутствию признака, 1 — минимальному проявлению, 2 — фокальным изменениям, а 3 — выраженным изменениям. Баллы 0 и 1 мы рассматривали как низкий уровень инфильтрации, 2 и 3 как высокий. Примеры воспалительной инфильтрации различной степени выраженности приведены на рис. 1. Воспалительный инфильтрат был представлен, главным образом, лимфоцитами. Следует отметить, что этот показатель не является эквивалентом TILs (tumor-infiltrating lymphocytes), так как отражает не только присутствие лимфоцитов в опухолевых фокусах, но и в окружающей строме. Мы сопоставили выраженность воспалительной инфильтрации до и после неоадьювантной терапии и проанализировали следующие аспекты: 1) есть ли дифференциально-экспрессирующиеся молекулы в первичных хемонаивных и резидуальных карциномах с сильной и слабой воспалительной инфильтрацией; 2) есть ли дифференциально-экспрессирующиеся иммунные и воспалительные транскрипты в первичной опухоли у пациентов с более благоприятным клиническим течением (группа хорошего ответа) и пациенток, у которых эффективность неоадьювантной терапии была низкой (группа плохого ответа). Распределение пациенток в группы хорошего и плохого ответа на терапию осуществляли как описано в публикации А.Р. Sokolenko и соавт. (2021) [8].

Все пациентки, включенные в исследование, предоставили информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол №1 от 23.01.2020).

Статистические сравнения. Для анализа дифференциальной экспрессии и построения диаграмм Volcano были использованы ресурсы сервиса GeneGlobe Data Analysis Center (<https://geneglobe.qiagen.com/us/analyze/>). Для нормализации применен алгоритм DESeq2 [10]. Сравнения частот проводились с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

Результаты

Таргетное секвенирование мРНК позволяет дифференцировать опухоли с высокой и низкой лимфоцитарной инфильтрацией. Используя таргетное высокопроизводительное секвенирование РНК, мы проанализировали профиль экспрессии иммунных и воспалительных молекул

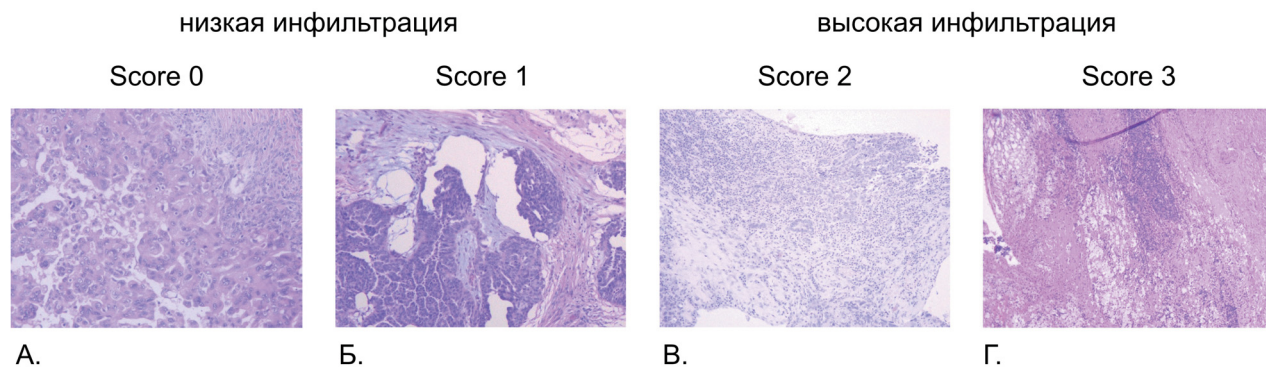


Рис. 1. Высокая и низкая лимфоцитарная инфильтрация в серозных карциномах яичника высокой степени злокачественности. А. Инфильтрация отсутствует (0 баллов в соответствии с [9]). Б. Минимальная инфильтрация (1 балл в соответствии с [9]). В. Фокальная инфильтрация (2 балла в соответствии с [9]). Г. Выраженная диффузная инфильтрация (3 балла в соответствии с [9])

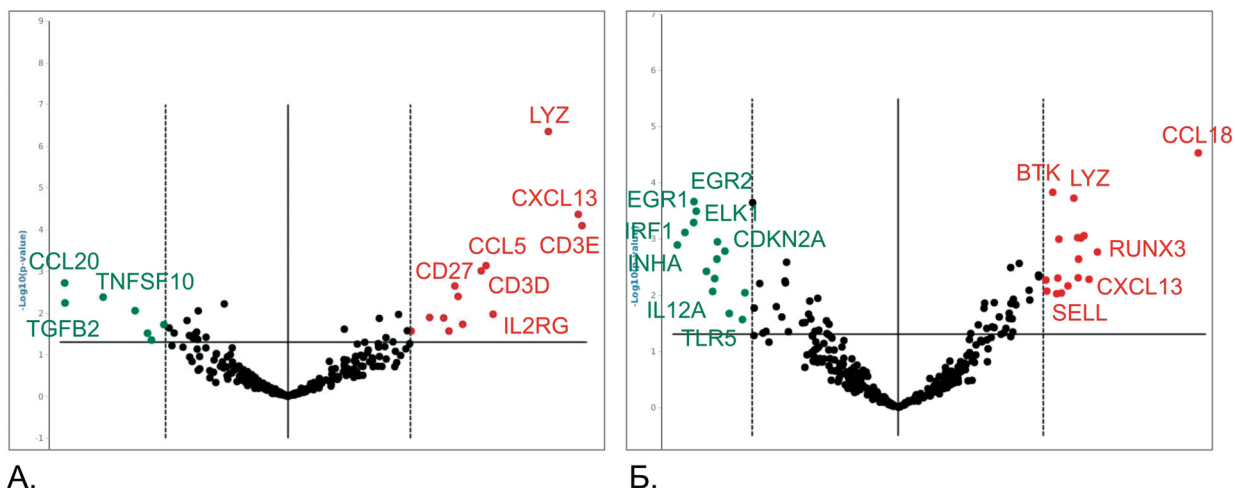


Рис. 2. Диаграммы Volcano дифференциальной экспрессии мРНК иммунных и воспалительных молекул в хемоэпителиальных (А) и резидуальных (Б) карциномах яичника с низкой и высокой лимфоцитарной инфильтрацией (нормализация DESeq2). Красным цветом обозначены гены, экспрессия которых увеличена в инфильтрированных опухолях, зеленым — экспрессия которых снижена

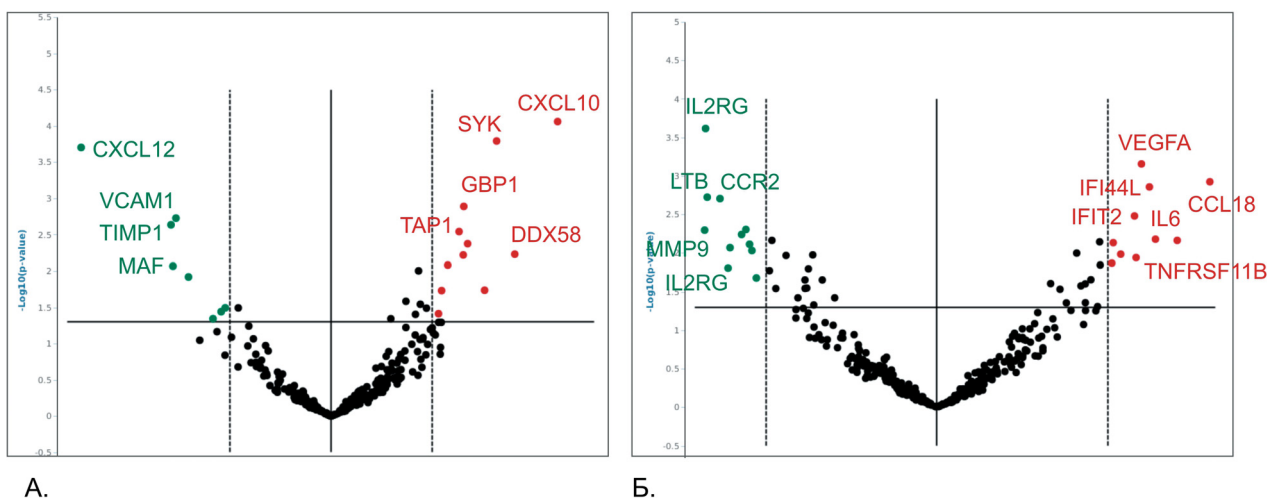


Рис. 3. Диаграммы Volcano дифференциальной экспрессии мРНК иммунных и воспалительных молекул в хемоэпителиальных (А) и резидуальных (Б) карциномах с выраженной инфильтрацией у пациенток с хорошим и плохим ответом на стандартную терапию. Красным цветом обозначены гены, экспрессия которых увеличена в опухолях пациенток с хорошим ответом, зеленым — экспрессия которых снижена. Указаны транскрипты со значением $p < 0.01$

Таблица 1. Частота высокой лимфоцитарной инфильтрации в первичных хемоэпителиальных карциномах в зависимости от статуса BRCAness и типа мутации TP53

	Не-миссенс-мутации TP53	Миссенс-мутации TP53	P (точный критерий Фишера)
BRCAness (n = 23)	3/11 (27%)	7/12 (58%)	0.21
Non-BRCAness (n = 15)	0/6 (0%)	6/9 (66%)	0.03

и выраженность воспалительной инфильтрации в опухоли. Так в хемоэпителиальных опухолях (n=25) с выраженной воспалительной инфильтрацией, по сравнению с опухолями с низкой инфильтрацией, наблюдалась гиперэкспрессия следующих молекул: CD3E, CXCL13, LYZ, CCL5, CD27, CD3D, IL2RG, CD2 и SELL.

Такой же анализ был выполнен и в резидуальных карциномах после НАХТ (n=28). Часть транскриптов, ассоциированных с выраженной инфильтрацией, была представлена идентичными с первичной опухолью молекулами: CXCL13,

CD27, LYZ, SELL. В остаточных тканях было также обнаружено различие в уровне экспрессии CCL18 и RUNX3. Соответствующие диаграммы Volcano представлены на рис. 2.

Профиль экспрессии мРНК иммунных и воспалительных молекул и ответ на стандартную цитотоксическую терапию. Мы сопоставили уровни транскриптов иммунного микроокружения в опухолях с выраженной инфильтрацией от пациенток с хорошим и плохим ответом на НАХТ. При этом в первичных

хемонаивных опухолях наибольшие отличия в экспрессии наблюдались для CXCL10, SYK, DDX58, CXCL12 и TIMP1 (рис. 3А). В остаточных тканях — для CCL18 (гиперэкспрессирован в опухолях с хорошим ответом) и IL2RG (экспрессия подавлена в карциномах с хорошим ответом) (рис. 3Б). При этом достоверная корреляция между выраженностью воспалительной инфильтрации и эффективностью НАХТ, которая оценивалась по совокупности патоморфологического регресса, клинического ответа и продолжительности бесплатинового интервала, отсутствовала.

Мутации TP53, BRCAness и воспалительная инфильтрация. Степень воспалительной инфильтрации была сопоставлена с типом мутаций TP53 (миссенс- vs. не-миссенс). Так в хемонаивных карциномах до лечения с миссенс-мутациями TP53 чаще наблюдалась фокальная или распространенная инфильтрация (2 и 3 балла соответственно), в то время как в опухолях с не-миссенс-мутациями TP53 воспалительная инфильтрация была слабая или отсутствовала [14/25 (56%) vs. 5/19 (26%); $p=0.05$]. При сравнении уровней транскриптов TP53 в опухолях до лечения (хемонаивных), содержание мРНК TP53 было достоверно выше в карциномах с миссенс-мутациями, чем с не-миссенс [$p=0.000043$]. Мы также оценили выраженность инфильтрации в контексте хромосомной нестабильности. Так во всех карциномах яичника, характеризовавшихся хромосомной нестабильностью non-BRCAness типа и с не-миссенс-мутациями, инфильтрация отсутствовала или была очень слабой ($p=0.03$; табл. 1).

Обсуждение

В данной работе представлены результаты транскрипционного анализа иммунных и воспалительных молекул в первичных карциномах яичника, полученных до начала системной цитотоксической терапии и после ее завершения. В хемонаивных карциномах до начала лечения с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией наблюдалась экспрессия CD3E, CXCL13, LYZ, CCL5, CD27, CD3D, IL2RG, CD2 и SELL. Подобный профиль дифференциально-экспрессирующихся молекул отражает присутствие в опухоли преимущественно Т-лимфоцитов. Так CD3E и CD3D — это маркеры Т-лимфоцитов, CD2 — маркер Т-клеток и натуральных киллеров (NK), CD27 — ко-стимулирующий иммунный чекпойнт, экспрессирующийся на эффекторных Т-клетках и NK-клетках. CXCL13 также экспрессируется на Т-клетках и является хемоаттрактантом для В-клеток. Высокий уровень мРНК CXCL13 в

карциномах яичника ассоциирован с присутствием CXCR5+CD8+ Т-лимфоцитов [11]. CCL5 (RANTES) экспрессируется различными иммунными и неиммунными клетками; в некоторых исследованиях обнаружены высокая корреляция экспрессии этой молекулы с присутствием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, в том числе CD8+ Т-клеток, активированных CD4 Т-клеток и NK-клеток [12]. LYZ (лизозим) — гликозил-гидролаза, продуцируемая макрофагами и нейтрофилами. SELL (CD62L) — это селектин, обеспечивающий маргинацию лейкоцитов. При анализе остаточных тканей с высокой и низкой инфильтрацией было также обнаружено различие в уровне экспрессии CCL18 и RUNX3. CCL18 — это хемокин, продуцируемый макрофагами M2 типа и, по мнению ряда авторов, обладающий толерогенным эффектом и способностью стимулировать опухолевую прогрессию [13]. RUNX3 — опухолевый супрессор, транскрипционный фактор, сверхэкспрессия которого ассоциирована с присутствием лимфоцитарной инфильтрации [14].

При сравнении первичных хемонаивных карцином пациенток с хорошим и плохим ответом на терапию было обнаружено, что в карциномах из группы хорошего ответа увеличена экспрессия CXCL10, SYK и DDX58 и снижена экспрессия TIMP1 и CXCL12. CXCL10 — это один из ключевых хемокинов, который привлекает в опухоль CXCR3+ CD8+ Т-лимфоциты и тем самым опосредует противоопухолевый эффект [15]. В отношении тирозинкиназы SYK в литературе представлены различные данные о роли этой молекулы в патогенезе злокачественного роста и влияния на микроокружение [16]. Ее про-онкогенные или опухоль-супрессорные функции носят, по-видимому, тканеспецифический характер [17]. Гиперэкспрессия еще одного фактора DDX58/RIG1 ассоциирована с выраженным противоопухолевым ответом за счет активации эффекторов врожденного иммунитета (например, натуральных киллеров) и привлечения и прайминге клеток адаптивного иммунитета [18]. CXCL12 относится к числу хемокинов, которые могут стимулировать опухолевый рост и метастазирование [19]. Выраженность воспалительной инфильтрации *per se* не коррелировала с эффективностью НАХТ, которая оценивалась по совокупности патоморфологического регресса, клинического ответа и продолжительности бесплатинового интервала; это соответствует данным, представленным в пионерской работе [9]. Тем не менее этот аспект заслуживает дальнейшего исследования с уточнением, какие компоненты иммунного инфильтрата, иммуностимулирующие или иммуносупрессорные, преобладают в том или ином случае.

Мы не обнаружили статистически значимых различий в уровнях мРНК PD-L1 (*CD274*) в хемонаивных и остаточных опухолях пациенток с хорошим и плохим ответом на НАХТ. Это противоречит результатам, представленным в исследовании [20]; в данной работе наблюдалось достоверное, хотя и слабое отличие (менее чем в два раза) в представленности транскриптов PD-L1 в группах с хорошими и плохими отдаленными результатами терапии. Примечательно, что уровни мРНК также коррелировали со статусом мутаций *BRCA2*. Однако стоит отметить, что в нашем исследовании при определении дифференциально-экспрессирующихся генов мы использовали cut-off >2.

Мутации *TP53* — это патогномичное молекулярное событие в карциномах яичника и практически единственное значимое в этом типе новообразований в контексте анализа микромутаций (точковых мутаций и небольших делеций/инсерций). Принципиально мутации *TP53* можно разделить на две структурно-функциональные группы: loss-of-function (инсерционно-делеционные сиквенсные вариации, нонсенс-мутации и сплайсинговые) и gain-of-function (миссенс-мутации). Карциномы, в которых обнаруживаются мутации этих типов, отличаются по уровню иммуногистохимической экспрессии p53. Миссенс-мутанты, как правило, характеризуются большей стабильностью и проявляются выраженной ИГХ экспрессией. Loss-of-function мутанты во многих случаях демонстрируют негативное ИГХ-окрашивание [21]. Таким образом, можно предположить, что миссенс-мутанты p53 могут стимулировать иммунное микроокружение и формирование воспалительной инфильтрации как неоантигены либо за счет нарушения иммунной регуляции вследствие новых gain-of-function эффектов. Еще более выраженным эффект типа мутаций *TP53* на степень воспалительной инфильтрации становился в контексте профиля хромосомной нестабильности. Так в опухолях с немиссенс-мутациями и фенотипом non-BRCAness инфильтрация отсутствовала или была слабой.

Заключение

Таким образом, мы показали, что профиль мРНК иммунных и воспалительных молекул позволяет отличить опухоли с высокой и низкой лимфоцитарной инфильтрацией. Необходимо отметить, что сама по себе выраженность лимфоцитарной инфильтрации без уточнения клеточных субпопуляций, по-видимому, не является предиктивным фактором в отношении эффективности стандартной терапии. Напротив, анализ представленности отдельных транскриптов может оказаться пригодным для прогнози-

рования непосредственных исходов системной терапии.

Кроме того, результаты этой работы могут стать поводом для дальнейших исследований роли p53 в иммунном микроокружении и его предиктивного значения для иммунотерапии в серьезных карциномах яичника высокой степени злокачественности.

Вклад авторов

Соколенко А.П. — разработка концепции научной работы, получение и анализ данных, составление черновика рукописи;

Иванцов А.О. — разработка концепции научной работы, получение и анализ данных;

Городнова Т.В. — разработка концепции научной работы, получение и анализ данных;

Котив Х.Б. — получение данных;

Бизин И.В. — анализ данных;

Имянитов Е.Н. — критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ [19-75-10062].

This work was supported by the Russian Science Foundation [grant no. 19-75-10062].

ЛИТЕРАТУРА

1. Binnewies M, Roberts EW, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*. 2018;24(5):541-550. doi:10.1038/s41591-018-0014-x.
2. Man Y, Stojadinovic A, Mason J, et al. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: existing theories. *J Cancer*. 2013;4:84-95. doi:10.7150/jca.5482.
3. Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov*. 2015;5:16-8. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1397.
4. Goode EL, Block MS, Kalli KR, et al. Dose-response association of CD8+ Tumor-infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:e173290. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3290.
5. Mesnage SJL, Auguste A, Genestie C, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC). *Ann Oncol*. 2017;28:651-657. doi:10.1093/annonc/mdw625.
6. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, et al. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*. 2015;28(6):690-714. doi:10.1016/j.ccell.2015.10.012.
7. Vankerckhoven A, Baert T, Riva M, et al. Type of chemotherapy has substantial effects on the immune sys-

- tem in ovarian cancer. *Transl Oncol.* 2021;14(6):101076. doi:10.1016/j.tranon.2021.101076.
8. Sokolenko AP, Gorodnova TV, Bizin IV, et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(3):439-450. doi:10.1007/s00280-021-04301-6.
 9. Sassen S, Schmalefeldt B, Avril N, et al. Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2007;38(6):926-34. doi:10.1016/j.humpath.2006.12.008.
 10. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8.
 11. Yang M, Lu J, Zhang G, et al. CXCL13 shapes immunosuppressive tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 checkpoint blockade in high-grade serous ovarian cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(1):e001136. doi:10.1136/jitc-2020-001136.
 12. Araujo JM, Gomez AC, Aguilar A, et al. Effect of CCL5 expression in the recruitment of immune cells in triple negative breast cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):4899. doi:10.1038/s41598-018-23099-7.
 13. Cardoso AP, Pinto ML, Castro F, et al. The immunosuppressive and pro-tumor functions of CCL18 at the tumor microenvironment. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;60:107-119. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.03.005.
 14. Milner JJ, Toma C, Yu B, et al. Runx3 programs CD8+ T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours. *Nature.* 2017;552(7684):253-7. doi:10.1038/nature24993.
 15. Zumwalt TJ, Arnold M, Goel A, et al. Active secretion of CXCL10 and CCL5 from colorectal cancer microenvironments associates with GranzymeB+ CD8+ T-cell infiltration. *Oncotarget.* 2015;6(5):2981-91. doi:10.18632/oncotarget.3205.
 16. Krisenko MO, Geahlen RL. Calling in SYK: SYK's dual role as a tumor promoter and tumor suppressor in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1853(1):254-63. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.10.022.
 17. Fueyo J, Alonso MM, Parker Kerrigan BC, et al. Linking inflammation and cancer: the unexpected SYK world. *Neuro Oncol.* 2018;20(5):582-583. doi:10.1093/neuonc/nyo036.
 18. Elion DL, Cook RS. Harnessing RIG-I and intrinsic immunity in the tumor microenvironment for therapeutic cancer treatment. *Oncotarget.* 2018;9(48):29007-29017. doi:10.18632/oncotarget.25626.
 19. Shi Y, Riese DJ, Shen J. The Role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer. *Front Pharmacol.* 2020;11:574667. doi:10.3389/fphar.2020.574667.
 20. Weberpals JI, Pugh TJ, Marco-Casanova P, et al. Tumor genomic, transcriptomic, and immune profiling characterizes differential response to first-line platinum chemotherapy in high grade serous ovarian cancer. *Cancer Med.* 2021;10(9):3045-3058. doi:10.1002/cam4.3831.
 21. Hwang HJ, Nam SK, Park H, et al. Prediction of TP53 mutations by p53 immunohistochemistry and their prognostic significance in gastric cancer. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(5):378-386. doi:10.4132/jptm.2020.06.01.

Поступила в редакцию 24.08.2022
 Прошла рецензирование 04.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

A.P. Sokolenko^{1,2}, A.O. Ivantsov¹, T.V. Gorodnova¹,
 Kh.B. Kotiv¹, I.V. Bizin¹, E.N. Imyanitov^{1,2,3}

Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular profiles and neoadjuvant therapy outcome

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation,
²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation,
³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Introduction. The effect of chemotherapy is not limited to direct interaction between a given drug and tumor cells. In fact, cytostatic drugs induce a wide range of changes in the tumor immune microenvironment.

Aim. The research aims to analyze the expression profile of genes involved in immune regulation and inflammatory response; to evaluate the extent of inflammatory infiltration in high-grade serous ovarian carcinomas after the standard platinum-containing neoadjuvant chemotherapy; and to compare the results of molecular and morphological analysis with the clinical response to the treatment.

Materials and methods. The study involved 36 female patients who received a standard combination of paclitaxel and carboplatin as preoperative therapy. RNA from 25 primary tumor samples collected before the chemotherapy and from 28 postoperative residual tissues taken after the completion of neoadjuvant treatment were analyzed. The analysis was performed using the Human Inflammation and Immunity Transcriptome QIAseq Targeted RNA Panel (Qiagen, USA). In addition, lymphocytic infiltration was evaluated using the four-tier system (0 — no infiltration, 1 — minimal infiltration, 2 — focal occurrence, 3 — wide-spread occurrence). TP53 mutation types and levels of immune infiltration were compared in 107 primary and residual carcinomas. TP53 mutations were analyzed by the next-generation sequencing. 38 primary ovarian carcinomas were subjected to targeted DNA sequencing using the SeqCap EZ CNV/LOH Backbone Design panel. It allowed to analyze copy number alterations and build up chromosome instability profiles.

Results. The extent of lymphocytic infiltration observed before or after chemotherapy did not correlate with clinical response to paclitaxel and carboplatin therapy. CD3E, CXCL13, LYZ, CCL5, CD27, CD3D, IL2RG, CD2 and SELL genes were upregulated in chemo-naïve tumors with high content of lymphocytes. Increased expression of CCL18, CXCL13, CD27, LYZ, RUNX3 and SELL genes was observed in postsurgical tumor tissues with high lymphocyte infiltration. The frequency of increased lymphocyte infiltration was higher in chemo-naïve tumors with TP53 missense mutations compared to lesions with non-missense alterations. TP53 mutations had a stronger impact on the extent of infiltration in the context of chromosomal instability. All carcinomas with non-BRCAness profile and non-missense mutations had no or low infiltration ($p = 0.03$).

Conclusion. Targeted mRNA profiling of immune/inflammation-related genes allows to identify carcinomas with high and low lymphocytic infiltration. The results of the study indicate a possible role of p53 in the tumor immune microenvironment.

Keywords: immune microenvironment, lymphocytic infiltration, TP53 mutation, neoadjuvant therapy, ovarian cancer, transcriptional profile

For citation: Sokolenko AP, Ivantsov AO, Gorodnova TV, Kotiv KhB, Bizin IV, Imyanitov EN. Immune microenvironment in high-grade serous ovarian carcinomas: association with molecular profiles and neoadjuvant therapy outcome. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):74-81. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-74-81

Сведения об авторах

Соколенко Анна Петровна, канд. мед. наук, науч. сотр. научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, annasokolenko@mail.ru.

Иванцов Александр Олегович, д-р. мед. наук, науч. сотр. научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, ivantsovalalexandr81@gmail.com.

Городнова Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1719-7498>, t.gorodnova@mail.ru.

Котив Христина Богдановна, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения онкогинекологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0486-2404>, kotiv.onc@gmail.com.

Бизин Илья Валерьевич, канд. тех. наук, науч. сотр. научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, bizin@yandex.ru.

Имянитов Евгений Наумович, д-р. мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, проф. кафедры онкологии ФГБОУ «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanyitov.spb.ru.

Sokolenko Anna Petrovna, MD, PhD (Med.), Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; Docent, Department of Clinical Genetics, Saint Petersburg Pediatric Medical University; 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, annasokolenko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Ivantsov Aleksandr Olegovich, MD, PhD (Med.), Research Fellow, Department of Pathomorphology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, ivantsovalalexandr81@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6279-2312>.

Gorodnova Tatyana Vasilyevna, MD, PhD (Med.), Research Fellow, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, t.gorodnova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1719-7498>.

Kotiv Khristina Bogdanovna, MD, PhD (Med.), Research Fellow, Department of Oncogynecology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, kotiv.onc@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0486-2404>.

Bizin Ilya Valeryevich, MD, PhD (Tech.), Research Fellow, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, bizin@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6279-2312>.

Imyanitov Yevgeny Naumovich, MD, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Head of the Department of Medical Genetics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Prof. of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, evgeny@imyanyitov.spb.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

*И.В. Тимофеев¹, Р.А. Зуков², В.В. Петкау³, С.В. Гамаюнов⁴, И.В. Плохотенко⁵,
Н.М. Киселев⁴, И.А. Утяшев⁶, К.Б. Гордон⁷, И.А. Гулидов⁷, Г.Б. Стаценко⁵,
Л.Ю. Владимирова⁸*

Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование

¹Бюро по изучению рака, Москва

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

³Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

⁴Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, г. Нижний Новгород

⁵Клинический онкологический диспансер, г. Омск

⁶Hadassah Medical Moscow, Сколково, Москва

⁷МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

⁸ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Актуальность. В 2019 г. в России было диагностировано 8327 новых случаев рака пищевода и зарегистрировано 5546 летальных исходов от этой опухоли. В настоящем регистровом исследовании оценивали общую выживаемость в реальной практике и подходы к лечению пациентов с впервые диагностированным в 2019–2020 гг. метастатическим раком пищевода.

Материалы и методы. Ретроспективно выявлены больные в 7 онкологических учреждениях (8% всех онкологических учреждений) в различных регионах России (Екатеринбург, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Омск, Обнинск, Ростов-на-Дону). Центры расположены в южной, центральной и восточной частях страны. Обезличенные данные были собраны исследователями в регистр, включающий демографические данные, методы и результаты лечения. Пациенты были включены, если метастатический рак пищевода был диагностирован в период с января 2019 г. по январь 2020 г. Для участия в исследовании пациенты должны были иметь гистологически подтвержденный метастатический рак пищевода и возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза. Первичным интересующим исходом была медиана общей выживаемости.

Результаты. 175 пациентов были включены в исследование для анализа. Среднее количество больных в одном регионе в год составило 29 человек. Все больные имели метастазы. Медиана возраста на момент постановки диагноза метастатического рака пищевода составила 63 (34–93) года (24% пациентов в возрасте ≥ 70 лет). Пациенты были преимущественно мужчинами (76%) с плоскоклеточным раком (69,3%). 159 (84%)

и 134 (71%) пациентов не получали нео/адьювантную системную терапию или лучевую терапию соответственно. Системная химиотерапия использовалась для лечения метастатического рака у 85 (48,6%) пациентов. Наиболее часто назначаемой комбинацией был паклитаксел с цисплатином или карбоплатином (61/85, 72%). 24 (14%) пациента получили ≥ 2 линии лечения. Медиана общей выживаемости составила 4,9 мес (95% ДИ, 3,86–5,94) Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших системную терапию (11 мес; 95% ДИ 7,89–14,11), была значительно выше, чем у пациентов, не получавших терапию (2,4 мес; 95% ДИ 1,63–3,18; $P < 0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что на общую выживаемость влияли наличие в анамнезе системной и лучевой терапии, а также частота ответов.

Выводы. Результаты российского регистрового исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего внедрения современных рекомендаций и методов в реальную клиническую практику с целью увеличения продолжительности жизни больных раком пищевода.

Ключевые слова: метастатический рак пищевода, общая выживаемость, данные реальной клинической практики

Для цитирования: Тимофеев И.В., Зуков Р.А., Петкау В.В., Гамаюнов С.В., Плохотенко И.В., Киселев Н.М., Утяшев И.А., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Стаценко Г.Б., Владимирова Л.Ю. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование. Вопросы онкологии. 2023;69(1):82–88. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-82-88

Введение

В 2019 г. в Российской Федерации было диагностировано 8327 новых случаев рака пищевода (РП), на долю которого приходится приблизительно 0,6% от всех злокачественных новообразований [1]. Опухоль чаще встречается у мужчин. Средний возраст на момент постановки диагноза данного заболевания у пациентов с различными стадиями был 65,3 года. Мировой стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РП составил 3,19 на 100.000 населения в 2019 г. в сравнении с 3,16 в 2009 г., однако за эти 10 лет наблюдался прирост по «грубому» показателю на 13,37%.

Абсолютное число умерших от этого злокачественного новообразования мужчин и женщин в 2019 г. составило 5546 и 1478 человек соответственно. В течение 10 лет отмечается стабильная динамика показателей смертности, стандартизованных по возрасту, которые составляли от 2,66 в 2019 г. и 2,92 в 2009 г., хотя в абсолютном числе погибших — в 2019 г. было выявлено на 338 случаев смерти больше, чем десять лет назад. Однако данные статистики включают пациентов со всеми стадиями заболевания.

Данные по общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим РП публикуются редко. До настоящего времени нет сведений о продолжительности жизни российских больных метастатическим РП. В практических рекомендациях по лечению метастатического РП обобщены данные клинических исследований [2, 3]. Однако популяции отдельных исследований могут не отражать результаты лечения в реальной жизни - они могут быть лучше, чем у пациентов в повседневной практике. Во всем мире регистры являются источником информации о реальной продолжительности жизни, а также методах лечения, влияющих на нее [4]. Данные российских регистровых исследований для других опухолей также свидетельствуют о необходимости получения информации из клинической практики [5-8].

Задача настоящего многоцентрового регистрового исследования заключалась в сборе сведений по применению разных вариантов терапии при метастатическом РП в условиях реальной клинической практики и оценке ОВ в популяции российских пациентов, у которых метастатический процесс был впервые выявлен в 2019 г.

Материал и методы

Пациенты. Пациентов идентифицировали ретроспективно в 7 онкологических центрах (8% от общего количества онкологических учреждений в России в 2019 г.) в разных регионах (Москва, Красноярск, Омск, Екатеринбург,

Нижний Новгород, Омск, Ростов-на-Дону). Врачи собирали и представляли обезличенные сведения пациентов онлайн с помощью регистра, охватывающего демографические характеристики, а также данные по лечению и его исходам. Пациентов включали в исследование, если у них был впервые диагностирован метастатический РП в интервале с января 2019 г. по январь 2020 г. Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: наличие гистологически подтвержденного РП и возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза. Если пациент получал ранее лекарственное лечение по поводу неметастатического РП, сведения о неoadьювантной и адьювантной терапии также заносились в базу данных.

Пациентов, получавших терапию в рамках клинических исследований, в это исследование не включали. Исследование соответствовало правилам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Главными исследователями каждого из исследовательских центров.

Критерии оценки. Первичной конечной точкой этого исследования являлась медиана ОВ. Другие результаты, представляющие интерес, включали 1- и 2-летнюю ОВ, характеристики пациентов и схемы лечения (применявшиеся методы хирургического лечения, лучевой и лекарственной терапии). Прогрессирование заболевания оценивали на основании радиологических и клинических данных, а кроме того, маркерами прогрессирования заболевания были смена терапии и смерть. Также были изучены схемы перехода от терапии первой линии к терапии последующих линий. Переход к следующей линии терапии определялся как смена лечения в результате прогрессирования заболевания или из-за токсичности. В медицинской документации некоторых пациентов не было данных по всем параметрам; в надлежащих случаях использовали доступные данные по этим пациентам.

Статистический анализ. Исследование является ретроспективным когортным. Для описания исходных характеристик пациентов и схем терапии применялась сводная статистика (средние показатели, медианы и доли). Время выживаемости вычисляли со дня постановки диагноза «метастатический РП» до дня смерти (ОВ). Оценку кривых выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера. Многофакторный анализ проводился с использованием регрессии Кокса. Для оценки связей между исходами, демографическими факторами и схемами терапии использовали анализы по Каплану-Мейеру и логранговые сравнения. Все статистические анализы проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics Base v22.0 (производства компании SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

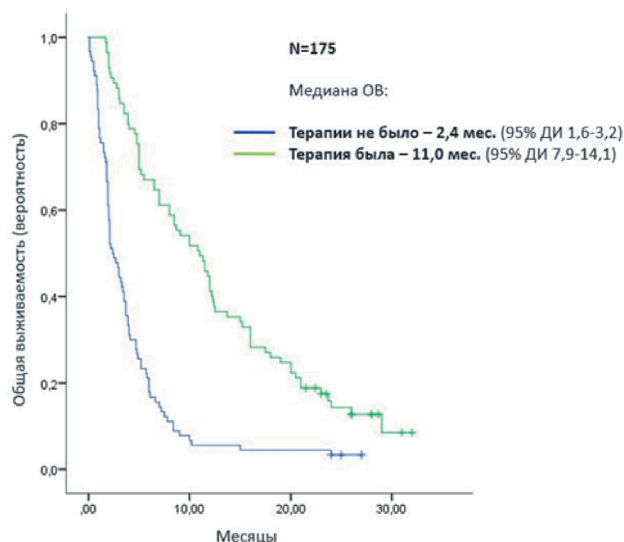
Характеристики пациентов. В это исследование для анализа было включено в совокупности 175 взрослых пациентов с метастатическим РП. Случаев исключения пациентов из этого исследования не было. Среднее количество пациентов в одном регионе составило 29 (от 12 до 63). У всех пациентов был подтвержден метастатический процесс. Медиана возраста на момент выявления метастатического процесса была 63 года (разброс от 34 до 93 лет); 24% больных были старше 70 лет. Большинство пациентов было мужского пола (N=133, 76%).

Гистологический подтип (плоскоклеточный и т.п.) был верифицирован у 164 пациентов (93,7% случаев). 131 (69,3%) пациент имел плоскокле-

точный рак. Аденокарцинома была выявлена у 33 (17,5%) больных. Гистологический подтип не был верифицирован у 11 пациентов (6,3% случаев). Иммуногистохимическая диагностика (оценка PD-L1) проводилась в 14 случаях (8%), из них в 7 (50%) случаях статус PD-L1 был положительным. Характеристики пациентов представлены в табл.

Таблица. Характеристики пациентов и видов лечения

	N (%)
Возраст, лет (разброс)	63 (34-93)
Пол	
Мужской	133 (76)
Женский	42 (24)
Хирургическое вмешательство в анамнезе	175 (100)
Гистологический подтип РМП	
Подтип определен	164 (93,7)
Плоскоклеточный рак	131 (69,3)
Аденокарцинома	33 (17,5)
Неoadъювантная/Адъювантная химиотерапия в анамнезе	16 (8,5)
Лучевая терапия в анамнезе	41 (21,7)
Системная лекарственная терапия по поводу метастатического заболевания	
Да	85 (48,6)
Нет	90 (51,4)



ОВ больных метастатическим РП, получавших одну или несколько линий терапии, или без лечения (кривые Каплана-Майера)

Проведенное лечение. Ответ на терапию. Неoadъювантная/адъювантная терапия проводилась 16 (8,5%) больным. 41 (21,7%) пациент получил лучевую терапию в разных режимах. Всем пациентам (100%) было выполнено предшествующее хирургическое лечение.

85 (48,6%) больных получили системную терапию, основанную на назначении препаратов в разных линиях, по поводу метастатического заболевания. Лекарственное лечение не проводилось у 90 (51,4%) пациентов. Достоверных отличий по частоте назначения системной терапии в разных

гендерных (мужчины против женщин) группах не было отмечено ($P=0,42$). Пожилые пациенты (70 лет и старше) реже получали какую-либо терапию, чем более молодые ($P=0,009$). Так среди пожилых терапию получили только 13 из 42 (31%) больных, что ниже показателя во всей популяции. В группе более молодых терапия проводилась 72 из 133 (54%) пациентов, что выше среднего показателя в общей группе.

Из тех больных, кто получил системное лечение, только одна линия терапии проводилась в 74% случаев (63 из 85). 20 (23,5%) пациентов получили две линии. Три и более линии получили 2 больных (2,4%). Химиотерапия была единственным видом лекарственного лечения. Самым частым вариантом лекарственного лечения была комбинация паклитаксела и карбоплатина, на втором месте — монотерапия карбоплатином. Суммарно режимы на основе платины назначались в 72% случаев (61 из 85). Среднее время длительности терапии составило 2,66 мес (стандартное отклонение 3,98).

Информация об оценке объективного ответа на проводимое лечение была доступна у 171 пациента. Частота наилучших общих ответов вне зависимости от линии терапии (суммарно) составила 22% (18 из 82), все ответы были частичными. Частота стабилизации и прогрессирования болезни составила 41,5% (34 из 82) и 36,5% (30 из 82) соответственно.

Общая выживаемость. При медиане времени наблюдения 20,4 мес медиана ОВ составила 4,9 мес (95% ДИ 3,86-5,94). Однолетняя и 2-летняя ОВ были 24,6% и 8%. При оценке связи выживаемости с количеством линий терапии, продолжительность жизни пациентов, получивших хотя бы одну линию терапии (медиана 11,0 мес; 95% ДИ 7,9-14,1), была достоверно дольше, чем пациентов, не получавших лечение (2,4 мес; 95% ДИ 1,6-3,2; $P<0,0001$; рис.). Несмотря на небольшое количество пациентов на второй и последующих линиях терапии, их продолжительность жизни была дольше (медиана ОВ в группе одной линии терапии — 7 мес, двух линий — 16 мес, трех линий — 23,7 мес, четырех линий — 26 мес), чем в общей выборке. Отличий в ОВ по возрасту не было ($P=0,08$). Так медиана ОВ в группе младше 70 лет была 5 мес, а в группе старше 70 лет — 3,7 мес. В исследовании также не было выявлено статистически значимых отличий по гистологическому подтипу ($P=0,06$): медиана ОВ составила 5,2 и 4 мес в когортах плоскоклеточного рака и аденокарциномы соответственно. В многофакторном анализе было выявлено 2 независимых фактора, влияющих на ОВ — наличие системной и/или лучевой терапии (все $P<0,0001$) и ответ на химиотерапию ($P<0,001$).

Обсуждение

Согласно данным исследования Бюро по изучению рака, в Российской Федерации заболеваемость РП к 2036 г. может сократиться лишь на 1,8% [9], и проблема останется актуальной. РП относится к опухолям с агрессивным течением. Пятилетняя продолжительность жизни больных, учитывая все стадии, составляет 20,6% [10]. Появление отдаленных метастазов сопряжено с неблагоприятным прогнозом и стремительным развитием заболевания [11]. Так 5-летняя ОВ больных метастатическим РП в США составляет только 5,7%, что, например, в 3 раза меньше по сравнению с колоректальным раком [10].

В настоящем исследовании оценивалась продолжительность жизни пациентов с метастатическим РП в 7 репрезентативных регионах РФ, а также факторы, влияющие на ОВ. Информация о 175 пациентах, что составило около 2% от всех выявленных новых случаев РП в 2019 г. [1], была собрана и проанализирована в российском регистре. Медиана ОВ, рассчитанная по методу Каплана-Майера в общей в популяции, составила 4,9 мес, а однолетняя выживаемость — 24,6%. Результаты российского исследования представляются похожими на данные других развивающихся стран. Например, в университетском египетском регистре, включившем 90 пациентов, 1-летняя ОВ составила 25,6% [12], в бразильском регистре с включением 397 пациентов медиана ОВ была 7,0 мес [13], и, наконец, в китайских регистрах, содержащих информацию о 5.283 пациентах с IV стадией болезни и 3.218 пациентах с метастатическим раком, медианы ОВ составили 23 и 5 мес, соответственно [14, 15].

Одной из причин неудовлетворительных результатов ОВ, безусловно, является неназначение лекарственной терапии. В многофакторном анализе мы показали, что наличие системной терапии достоверно увеличивает продолжительность жизни больных — медиана ОВ возрастает с 2 до 11 мес. Проведение нескольких линий терапии также значимо поднимало кривые выживаемости. Похожие результаты продемонстрировали бразильские коллеги: в группе пациентов, получавших химиотерапию, медиана ОВ составила 9 мес, в отличие от группы без лечения — 3 мес [13]. К сожалению, в большинстве случаев такие пациенты приходят на первый прием к врачу уже имея большую опухолевую нагрузку, а, следовательно, с неблагоприятным статусом ECOG PS, ослабленными и истощенными, что сопряжено с рисками проведения системной терапии и короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Страх перед серьезными сопутствующими заболеваниями и гипотетическая непереносимость платиносодержащей химиотерапии, по-видимому,

привели к тому, что только 31% российских больных старше 70 лет получили лекарственное лечение по поводу метастатического заболевания, что отразилось на цифрах медианы ОВ в этой когорте — 3,7 мес. Отсутствие лекарственной терапии у пожилых пациентов было описано и для других опухолей [16,17].

Опираясь на прогноз Бюро по изучению рака, количество смертей от этой опухоли всё-таки должно снизиться на 12,6% к 2036 г. [9]. Несмотря на некоторые успехи в диагностике и хирургическом лечении локализованного РП, влияющие на снижение смертности, важную роль могут сыграть новые подходы неоадьювантной и адьювантной терапии. Еще в 2015 г. авторы исследования CROSS показали, что у пациентов с операбельным, местно-распространенным РП или пищеводно-желудочного перехода, которые еженедельно получали неоадьювантную терапию карбоплатином, паклитакселом на фоне лучевой терапии с последующей эзофагогастрэктомией, медиана ОВ возросла до 48,6 мес по сравнению с 24,0 мес в группе только хирургического лечения (отношение рисков [HR] 0,68; P=0,003) [18]. Ретроспективные анализы также подчеркивают роль адьювантной терапии. T.R. Semenkovich и соавт. включили в свое исследование 1.082 пациента, получавших адьювантную терапию. Медиана ОВ составила 2,6 г. [19]. К сожалению, наши данные на момент 2019 г. демонстрируют невысокую частоту проведения неоадьювантной и адьювантной терапии в российской популяции — менее 10%, и только 20% больных проводилась лучевая терапия, что также компрометировало ОВ в многофакторном анализе.

Внедрение ингибиторов контрольных точек в режимы (нео)адьювантной терапии также меняет печальную реальность. В рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 577 адьювантная терапия ниволумабом проводилась в течение 12 мес пациентам с II-III стадиями РП, имевших ранее неоадьювантную химиолучевую терапию и резекцию пищевода в объеме R0 [20]. Первичная конечная точка была достигнута, и ниволумаб был рекомендован для применения в практике [21]. Медиана безрецидивной выживаемости уже на момент первого анализа составила 22,4 мес, что было в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой. Медиана ОВ до сих пор не достигнута — более 50% больных, получавших ниволумаб, остаются живы и находятся под наблюдением.

Таким образом, следует отметить, что результаты российского регистрового исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего внедрения современных рекомендаций и методов в реальную клиническую практику с целью увеличения продолжительности жизни больных РП

как в ближайшей, так и отдаленной перспективе. Большинство пациентов должно получать лекарственное лечение вне зависимости от возраста. Кроме того, была установлена достоверная корреляция между увеличением выживаемости и лекарственной терапией по поводу метастатического процесса. Это важно, поскольку доступ к терапии в разных регионах РФ не является одинаковым.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность), под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. илл.:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality), ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2020:252 (In Russ.)]. ISBN 978-5-85502-260-5.
2. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 5.2022 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2022:164. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.
3. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:366-381 [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancer drug treatment practice guidelines. Malignant Tumours: Practical Recommendations RUSSCO #3s2. 2022;12:366-381 (In Russ.)].
4. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли. 2019;9(1):6-9 [Minakov SN, Levina YuV, Prostov MY. Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. Malignant tumours. 2019;9(1):6-9 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9.
5. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х., Демидова И.А. и др. Удаление метастазов при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF — результаты много центрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли. 2021;11(3):5-14 [Fedyanin MYu, Elsnukaeva HH, Demidova IA, et al. Resection of metastases in patients with BRAF mutated metastatic colon cancer: results of a multicenter retrospective study. Malignant tumours. 2021;11(3):5-14 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14.
6. Tsimafeyeu I, Shatkovskaya O, Krasny S, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. Cancer Rep (Hoboken). 2021;4(3):e1331. doi:10.1002/cnr2.1331.
7. Tryakin A, Perminova E, Stroyakovsky D, et al. Ramucicromab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. Annals of Oncology. 2019;30:v306-7. doi:10.1093/annonc/mdz247.123.
8. Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулоева Н.Х. и др. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020;10(1):5-20 [Moiseenko FV, Volkov NM, Abduloeva NH, et al. Real world efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer. Malignant tumours. 2020;10(1):5-20 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20.
9. Tsimafeyeu I, Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518.
10. SEER Research Data 2012-2018 [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.
11. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, et al. Esophageal carcinoma: Is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. Arq Gastroenterol. 2016b;53:44-8. doi:10.1590/s0004-28032016000100009.
12. Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, et al. Metastatic esophageal carcinoma: prognostic factors and survival. J Gastrointest Cancer. 2022;53(2):446-450. doi:10.1007/s12029-021-00610-4.
13. Victor CR, Fujiki FK, Takeda FR, et al. Safety and effectiveness of chemotherapy for metastatic esophageal cancer in a community hospital in Brazil. J Glob Oncol. 2019;5:1-10. doi:10.1200/JGO.19.00103.
14. He Y, Liang D, Du L, et al. Clinical characteristics and survival of 5283 esophageal cancer patients: A multicenter study from eighteen hospitals across six regions in China. Cancer Commun (Lond). 2020;40(10):531-544. doi:10.1002/cac2.12087.
15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. Cancer Manag Res. 2017;9:781-788. doi:10.2147/CMAR.S150350.
16. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкай В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):45-52 [Tsimafeyeu IV, Alekseeva GN, Petkau VV, et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. Malignant tumours. 2019;9(2):45-52 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109.
17. Tsimafeyeu I, Moiseenko F, Orlov S, et al. Overall Survival of Patients With ALK-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study. J Glob Oncol. 2019;5:1-7. doi:10.1200/JGO.19.00024.
18. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1473-2045(15)00040-6.
19. Semenkovich TR, Subramanian M, Yan Y, et al. Adjuvant therapy for node-positive esophageal cancer after induction and surgery: a multisite study. Ann Thorac Surg. 2019;108(3):828-836. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.099.

20. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-1203. doi:10.1056/nejmoa2032125.
21. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):318-333 [Трякин АА, Besova NS, Volkov NM, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancer drug treatment practice guidelines. *Malignant Tumours.* 2020;10(3s2-1):318-333 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-20.

Поступила в редакцию 15.12.2022
 Прошла рецензирование 16.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*I.V. Tsimafeyeu¹, R.A. Zukov², V.V. Petkau³,
 S.V. Gamayunov⁴, I.V. Plokhotenko⁵, N.M. Kiselev⁴,
 I.A. Utyashev⁶, K.B. Gordon⁷, I.A. Gulidov⁷,
 G.B. Statsenko⁵, L.Yu. Vladimirova⁸*

Overall Survival of Patients with Metastatic Esophageal Cancer: Russian Multicenter Registry Study

¹Bureau of Cancer Research, Moscow, the Russian Federation,

²V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, the Russian Federation,

³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, the Russian Federation,

⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, the Russian Federation,

⁵Clinical Oncological Dispensary, Omsk, the Russian Federation,

⁶Hadassah Medical Moscow, Moscow, the Russian Federation,

⁷A. Tsyb Medical Radiological Scientific Center, branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, the Russian Federation,

⁸National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Introduction. In 2019, 8,327 new cases of esophageal cancer (EG) were diagnosed and a total of 5,546 deaths due

to EG were registered in Russia. This registry study evaluated real world data on overall survival (OS) and treatment approaches for patients with newly diagnosed metastatic EG in 2019-2020.

Materials and methods. Patients from 7 cancer centers (8% of all cancer centers) located in different regions of Russia (Yekaterinburg, Krasnoyarsk, Moscow, Nizhny Novgorod, Omsk, Obninsk, Rostov-on-Don) took part in a retrospective study. The cancer centers are located in the southern, central, and eastern parts of the country. The researchers compiled the depersonalized data into a registry that included demographic data, methods, and treatment outcomes. The study included patients if metastatic EC was diagnosed between January 2019 and January 2020. To be eligible for the study, patients had to have histologically confirmed metastatic EC and be ≥ 18 years old at the time of diagnosis. The primary outcome of interest was median OS.

Results. The study included 175 patients for analysis. Mean number of patients in one region per year was 29. All patients had metastatic cancers. Median age at diagnosis of metastatic EG was 63 (34-93) years (with 24% of patients aged ≥ 70 years). Patients were predominantly male (76%) with squamous cell carcinoma (69.3%). 159 (84%) and 134 (71%) patients did not receive neo/adjuvant systemic therapy or radiation therapy, respectively. Systemic chemotherapy was used for metastatic EG treatment in 85 (48.6%) patients. The most commonly prescribed combination was paclitaxel with cisplatin or carboplatin (61/85, 72%). 24 (14%) patients received ≥ 2 treatment lines. Median OS was 4.9 (95% CI, 3.86-5.94) months. Median OS of patients who received systemic therapy (11 months; 95% CI 7.89-14.11) was significantly longer than that of patients who did not receive the therapy (2.4 months; 95% CI 1.63-3.18; $p < 0.0001$). Multivariate Cox regression analysis revealed that overall survival was affected by a history of systemic and radiation therapy, as well as by response rates to chemotherapy.

Conclusion. The results of the Russian registry study indicate that there is a need for further implementation of modern recommendations and methods in real clinical practice with the aim of increasing the OS of EG patients.

Keywords: metastatic esophageal cancer, overall survival, real world data

For citation: Tsimafeyeu IV, Zukov RA, Petkau VV, Gamayunov SV, Plokhotenko IV, Kiselev NM, Utyashev IA, Gordon KB, Gulidov IA, Statsenko GB, Vladimirova LYu. Overall survival of patients with metastatic esophageal cancer: Russian multicenter registry study. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):82-88. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-82-88

Сведения об авторах

Тимофеев Илья Валерьевич, директор Бюро по изучению рака, 125635 Россия, Москва, Базовская ул. 4/1 пом. 15; tsimafeyeu@rosrak.ru.

Зуков Руслан Александрович, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; zukov.ra@krasgmu.ru.

Петкау Владислав Владимирович, канд. мед. наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29; доц. кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, SPIN-код: 6811-8136, ELIBRARY Author ID: 763872, vpetkau@yandex.ru.

Гамаюнов Сергей Викторович, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НО «НОКОД», вед. науч. сотр. от. деления лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. Цыба, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Деловая 11 к 1; gamajnovs@mail.ru.

Плохотенко Ирина Валерьевна, торакальный онколог БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», 644013, Россия, г. Омск, ул. Завертяева 9 корп.1; plokirina@yandex.ru.

Киселев Николай Михайлович, канд. мед. наук, зав. 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «НОКОД», доц. кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова 190 к 5; mdkiselevnm@gmail.com.

Утяшев Игорь Аглымович, канд. мед. наук, врач-онколог, лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института Онкологии Хадасса Москва, директор отдела клинических исследований группы компаний Медскан, 121205 Россия, Москва, ИЦ Сколково, Большой бульвар, 46 строение 1; dr.utyashev@gmail.com.

Гордон Константин Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им А. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева 4; gordon@mrrc.obninsk.ru.

Гулидов Игорь Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. отделом лучевой терапии, МРНЦ им А. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева 4; iagulidov@mrrc.obninsk.ru.

Стаценко Галина Борисовна, врач-онколог, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», 644013, Россия, г. Омск, ул. Завертяева 9 корп.1, galina.stacenko.00@mail.ru.

Владимирова Любовь Юрьевна, д-р мед. наук, проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63; lubovurievna@gmaii.com.

Tsimafeyeu Ilya Valeryevich, Director, Cancer Research Bureau, 4/1 Bazovskaya st., Ste. 15, Moscow, 125635, Russia; tsimafeyeu@rosrak.ru.

Zukov Ruslan Aleksandrovich, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Oncology and Radiotherapy with Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russia; zukov.ra@krasgmu.ru.

Petkau Vladislav Vladimirovich, MD, PhD (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, 29 Soboleva st., Ekaterinburg, 620036, Russia; Associated Professor at Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetkau@yandex.ru, SPIN-code: 6811-8136, AuthorID: 763872, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-4007>.

Gamayunov Sergey Viktorovich, PhD (Med.), Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 11/1 Delovaya st., Nizhny Novgorod, 603093, Russia; gamajnovs@mail.ru.

Plokhotenko Irina Valeryevna, Thoracic Oncologist, Clinical Oncological Dispensary, 9/1 Zavertyaeva st., Omsk, 644013, Russia; plokirina@yandex.ru.

Kiselev Nikolay Mikhaylovich, PhD (Med.), Head of the 2nd Oncological Department of Abdominal Oncology and X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantation, Volga Research Medical University, 190/5 Rodionova st., Nizhny Novgorod, 603093, Russia; mdkiselevnm@gmail.com.

Utyashev Igor Aglyamovich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Group Leader for Melanoma, Skin Tumors and Sarcomas, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; Clinical Research Director, Medscan Group, 46/1 IC Skolkovo Bolshoy Boulevard, Moscow, 121205, Russia; dr.utyashev@gmail.com.

Gordon Konstantin Borisovich, PhD (Med.), Senior Research Fellow, Dept. of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 4 Korolev st., Obninsk, 249031, Russia; gordon@mrrc.obninsk.ru.

Gulidov Igor Aleksandrovich, DSc (Med.), Prof., Head of the Radiation Therapy Department, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 4 Korolev st, Obninsk, 249031, Russia; iagulidov@mrrc.obninsk.ru.

Statsenko Galina Borisovna, MD, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary, 9/1 Zavertyaeva st., Omsk, 644013, Russia; galina.stacenko.00@mail.ru.

Vladimirova Lyubov Yuryevna, DSc (Med.), Prof., Head of Medical Department, National Medical Research Centre for Oncology, 14th Liniya st., Rostov-on-Don, 3444037, Russia; lubovurievna@gmaii.com.

Д.В. Холопов¹, А.А. Вязовая¹, Л.В. Лялина^{1,2}, Д.А. Алексеева³, С.В. Молчанов³,
О.В. Нарвская¹, Э.Э. Топузов^{2,3}

Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

³СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Введение. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска, к числу которых принадлежат десятки генотипов (16, 18, 45 и др.), выявляют при некоторых злокачественных новообразованиях.

Цель исследования. Определить вирусную нагрузку, генотипы и статус ДНК вируса папилломы человека в ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Материалы и методы. Исследован 61 ВПЧ-положительный образец опухолевой ткани пациентов при орофарингеальном, анальном раке и злокачественных новообразованиях женских половых органов. Выявление, генотипирование, определение вирусной нагрузки и физического статуса ДНК вируса папилломы человека проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих отечественных тест-систем.

Результаты. Во всех образцах установлено наличие ВПЧ генотипа 16: в качестве моногенотипа – в 86,9% (53/61) и в сочетаниях с 18, 31, 35, 39, 45. Высокая вирусная нагрузка ВПЧ выявлена в 60,7% случаях, преимущественно при анальном раке и раке шейки матки. В 97,4% (37/38) образцов с высокой вирусной нагрузкой выявлена частично интегрированная («смешанная») форма вирусной ДНК, полностью интегрированная в клеточный геном – в 83,3% (5/6) образцов с низкой вирусной нагрузкой ($p=0,00003$).

Заключение. Во всех ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани злокачественных новообразований различной локализации обнаружена ДНК вируса генотипа 16 с частичной или полной интеграцией в геном человека. Полностью интегрированная форма выявлена в образцах с низкой вирусной нагрузкой как на ранних, так и на поздних стадиях неоплазий.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, физический статус, генотип

Для цитирования: Холопов Д.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Нарвская О.В., Топузов Э.Э. Вирус папилломы человека при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Вопросы онкологии. 2023;69(1):89-94. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-89-94

Введение

К злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с папилломавирусной инфекцией (ПВИ), Международное агентство по изучению рака (МАИР) относит рак полости рта, миндалин и ротоглотки, гортани (далее – орофарингеальный), анального канала и кожи перианальной области (далее по тексту – анальный рак), вульвы, влагалища, шейки матки (РШМ) и полового члена [1].

Вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), к числу которых принадлежат десятки генотипов (например, 16, 18, 45 и др.), инфицирует активно пролиферирующие клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Репликация вирусной ДНК в ядрах клеток и экспрессия вирусных белков позволяют ВПЧ персистировать. По мере дифференцировки инфицированных клеток число копий вирусной ДНК на одну клетку увеличивается до нескольких тысяч, что повышает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном клеток хозяина и может «запускать» процесс вирусного канцерогенеза, в частности при раке шейки матки (РШМ) [2]. У женщин с фоновыми процессами шейки матки в пораженных клетках ДНК ВПЧ ВКР, чаще обнаруживается в эписомальной форме, а при диспластических изменениях эпителия и РШМ – в «смешанной» форме с различной степенью интеграции в клеточный геном и различными уровнями вирусной нагрузки [3, 4]. Отмечено, что у больных РШМ низкая вирусная нагрузка ВПЧ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом выживаемости [5]. В этой связи при установлении диагноза РШМ

II–III стадий и обнаружении ВПЧ 16 и 18 рекомендуют определять интеграцию ДНК вируса в геном клеток хозяина, чтобы до начала лечения оценить прогноз клинического исхода заболевания с последующей персонализацией подходов к лечению [6].

Сообщается, что ВПЧ-16 является независимым фактором риска развития орофарингеального рака [7]; пациенты с ВПЧ-16-негативными орофарингеальным раком или с низкой вирусной нагрузкой, а также с интегрированной формой ДНК ВПЧ-16 показывали худшую выживаемость, чем пациенты с ВПЧ-16- позитивным раком с высокой вирусной нагрузкой [8]. При анальном раке выявляли как эписомальную, так и интегративную форму вирусной ДНК [9], причем ВПЧ-позитивность больных была связана с лучшей выживаемостью и ответом на химиолучевую терапию (подобно плоскоклеточному раку головы и шеи); независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода лечения была низкая вирусная нагрузка и ассоциированная с ней интегративная форма ДНК ВПЧ [10, 11].

Таким образом, в соответствии с современными теоретическими представлениями и экспериментальными данными, клиническое течение, ответ на терапию и исход ПВИ-ассоциированных ЗНО характеризуются значительным разнообразием в зависимости от качественных и количественных параметров, характеризующих присутствие ВПЧ в организме пациента.

Цель исследования – определить вирусную нагрузку, генотипы и статус ДНК ВПЧ ВКР в ВПЧ-позитивных образцах опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили ВПЧ-позитивные образцы (n=61) опухолевой ткани пациентов, страдающих злокачественными ВПЧ-ассоциированными

ЗНО, проходивших обследование и лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с октября 2020 по ноябрь 2021 гг. Диагноз верифицирован гистологически, установлен в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го переиздания (МКБ-10) и классификацией TNM (8-е издание, 2017 г.). У 16 пациентов верифицирован орофарингеальный рак (C01-06, C09-10), 10 пациентов – рак анального канала (C21), 6 – рак вульвы (C51), 1 – ЗНО влагалища (C52), 28 – рак шейки матки (C53). Исследование одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (протокол № 56 от 26.11.2019 г.). Генотипирование, определение вирусной нагрузки и физического статуса ДНК ВПЧ проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием комплектов реагентов фирмы «Amplisens®» («АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL») (Москва, Россия). Определяли наличие ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипов. Клиническое значение вирусной нагрузки (число Ig копий ДНК ВПЧ/10⁵ клеток) оценивалось как малозначимое (до 3 Ig), значимое (от 3 до 5 Ig), высокое – более 5 Ig. Анализ физического состояния ДНК ВПЧ 16, 18 и 45 генотипов выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» для выявления областей вирусного генома E6 и E1/E2. Наличие E6 при отсутствии E1/E2 интерпретировали как интеграцию, выявление E6 и E1/E2 – как «смешанную» форму (частичную интеграцию) ДНК ВПЧ в ДНК человека, отсутствие E6 при наличии E1/E2 – как эписомальную форму [4]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием интернет-портала «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators/calchit.html>). Для установления статистической значимости различий качественных признаков между группами использовали точный критерий Фишера для четырехпольной и произвольных таблиц (критический уровень значимости p < 0,05).

Результаты

Высокая вирусная нагрузка выявлена в 60,7% (37/61), низкая – в 39,3% (24/61) ВПЧ-позитивных образцов. При этом в 27,9% случаях (17/61) в опухолевой ткани было менее 50 копий ДНК ВПЧ/образец, что не позволило в дальнейшем в данных образцах определить физический статус вируса.

Таблица 1. Статус ДНК ВПЧ ВКР при ЗНО

Статус (форма) ДНК ВПЧ	Число случаев, абс. (%)	Стадии ЗНО, абс. (%)		Критерий Фишера
		I-II	III-IV	
ВПЧ-позитивные ЗНО (n=44)*				
«смешанная»	38 (86,4)	15 (39,5)	23 (60,5)	0,676
интегрированная	6 (13,6)	3 (50,0)	3 (50,0)	
Орофарингеальный рак (n=7)				
«смешанная»	7 (100,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	-
интегрированная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Анальный рак (n=9)				
«смешанная»	7 (77,8)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,417
интегрированная	2 (22,2)	1 (50,0)	1 (50,0)	
Рак шейки матки (n=26)				
«смешанная»	22 (84,6)	7 (31,8)	15 (68,2)	0,591
интегрированная	4 (15,4)	2 (50,0)	2 (50,0)	

* за исключением 2-х образцов при раке вульвы и влагалища.

Таблица 2. Клиническая значимость вирусной нагрузки ВПЧ при ЗНО

Характеристика	Вирусная нагрузка абс., (%)		
	малозначимая	значимая	высокая
Орофарингеальный рак (n=16)			
I-II стадия (n=8)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
III-IV стадия (n=8)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Анальный рак (n=10)			
I-II стадия (n=3)	2 (66,7)	0	1 (33,3)
III-IV стадия (n=7)	0	1 (14,3)	6 (85,7)
Рак шейки матки (n=28)			
I-II стадия (n=11)	2 (18,2)	6 (54,5)	3 (27,3)
III-IV стадия (n=17)	3 (17,6)	1 (5,9)	13 (76,5)

Генотипирование показало наличие генотипа 16 во всех ВПЧ-положительных образцах, причем в качестве моногенотипа – в 86,9% (53/61). В остальных случаях генотип 16 присутствовал в сочетаниях с генотипами: 45 или 31 (по три образца); 31, 39 и 18, 35.

Частично интегрированный статус ДНК ВПЧ, определяемый как «смешанная» форма, был выявлен в подавляющем большинстве (86,4%; 38/44) образцов тканей неоплазий (табл. 1), причем лишь в одном случае наблюдали сочетание 16-го и 18-го генотипов, в остальных – только ВПЧ 16.

В случаях интеграции вирусной ДНК в геном клетки (13,6%; 6/44 образцов) выявлены следующие генотипы ВПЧ ВКР: в трех образцах (РШМ – 2, анальный рак – 1) – только 16, в двух (РШМ и анальный рак) – сочетание 16 и 45 и в одном (РШМ) – 16 и 18.

В образцах ЗНО с высокой вирусной нагрузкой выявлена преимущественно «смешанная» форма вирусной ДНК (97,4%; 37/38), тогда как полностью интегрированная в клеточный геном – в образцах с низкой вирусной нагрузкой (83,3%; 5/6) ($p=0,00003$).

При орофарингеальном раке большинство образцов (68,8%) как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, были с малозначимой вирусной нагрузкой (табл. 2).

Как видно из табл. 2, высокий уровень вирусной нагрузки ВПЧ выявлен в подавляющем большинстве образцов больных, страдающих анальным раком (85,7%) и РШМ (76,5%) на поздних стадиях заболевания ($p=0,083$).

Вирусная нагрузка ВПЧ более чем в половине (54,5%) образцов РШМ на ранних стадиях заболевания была клинически значимой, при III-IV стадиях (76,5%) – высокой (до 8,0 Ig) ($p=0,005$).

В единственном образце при раке влагалища на IV стадии заболевания с клинически значимой вирусной нагрузкой ВПЧ обнаружена «смешанная» форма ДНК. При раке вульвы уровень вирусной нагрузки в образцах опухолевой ткани

у большинства пациенток (83,3%; 5/6) с I-II стадией заболевания был малозначимым, в одном случае – высоким (16,7%; 1/6), а на III-IV стадии ВПЧ не выявлялся.

Обсуждение

При ПВИ-ассоциированных ЗНО различных локализаций наиболее часто выявляемым является 16-й генотип ВПЧ, обладающий высоким канцерогенным потенциалом [6, 8, 11]. В нашем исследовании данный генотип был выявлен во всех ВПЧ-положительных образцах, причем преимущественно как моногенотип и лишь в 13,1% случаев (анальный рак и РШМ) в сочетаниях с 18, 31, 33, 35, 39, 45 генотипами.

При орофарингеальном раке независимо от стадии заболевания доля образцов с невысокими значениями вирусной нагрузки ВПЧ составляла 68,8%. Напротив, при РШМ и анальном раке на III-IV заболевания доля образцов с клинически значимой и высокой вирусной нагрузкой (суммарно) достигала 82,4% и 100,0% соответственно, причем во всех случаях определяли «смешанную» форму ДНК ВПЧ. Эти данные могут служить подтверждением гипотезы о том, что большое число копий вируса увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина, способствуя вирусному канцерогенезу [12, 13], однако существует и противоположная точка зрения [7]. Ряд авторов полагают, что высокая вирусная нагрузка ассоциирована предпочтительно с эпизодическим статусом ДНК ВПЧ, который связан со значительно лучшим прогнозом выживаемости, тогда как низкая вирусная нагрузка связана с интеграцией ДНК в геном человека и плохим прогнозом выживаемости [11, 14, 15, 16]. Более того физический статус вирусной ДНК в клетке-хозяине считают определяющим фактором в ответе на лечение ЗНО [8]. Таким образом, интерпретируя полученные данные в контексте имеющихся публикаций, следует учитывать, что результаты выявления

и определения параметров вирусного генома могут зависеть от качества, технологии получения образцов и молекулярно-генетических методов исследования материала [17].

Заключение

Во всех ВПЧ-положительных образцах опухолевой ткани ЗНО различной локализации обнаружена ДНК ВПЧ 16-го генотипа, причем более чем в половине случаев – с высокой вирусной нагрузкой. В подавляющем большинстве случаев (86,4%) обнаружена частично интегрированная («смешанная») форма ДНК ВПЧ; интегрированная форма ДНК ВПЧ выявлена в образцах с низкой вирусной нагрузкой как на ранних, так и на поздних стадиях развития ЗНО; эписомная форма не выявлена.

Вклад авторов

Холопов Д.В. – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Вязовая А.А. – получение данных для анализа; написание текста рукописи;

Лялина Л.В. – анализ полученных данных;

Алексеева Д.А. – получение данных для анализа;

Молчанов С.В. – получение данных для анализа;

Нарвская О. В. – написание текста рукописи;

Топузов Э.Э. – анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was carried out without sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА

- Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, et al. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
- Vanden Broeck D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective [Internet]. London: IntechOpen; 2012:362. Available from: <https://www.intechopen.com/books/2054>. doi:10.5772/2464.
- Вязовая А.А., Куевда Д.А., Трофимова О.Б., и др. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразной реакции при поражении цервикального эпителия. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(8):24-26 [Vyazovaya AA, Kuevda DA, Trofimova OB, et al. Detection of high carcinogenic risk human papillomaviruses and assessment of physical status of viral dna by polymerase chain reaction in cervical epithelium lesions. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013;(8):24-26 (In Russ.)].
- Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В., и др. Интегративная и эписомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки // Вопросы вирусологии. 2016;61(6):270-274 [Ibragimova MK, Tsyganov MM, Karabut IV, et al. Integrative and episomal forms of genotype 16 of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Problems of Virology. 2016;61(6):270-4 (In Russ.)]. doi:10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.
- Zuo J, Huang Y, An J, et al. Nomograms based on HPV load for predicting survival in cervical squamous cell carcinoma: An observational study with a long-term follow-up. Chin J Cancer Res. 2019;31(2):389-399. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.13.
- Киселева В.И., Мкртчян Л.С., Иванов С.А., и др. Наличие интеграции ДНК вируса папилломы человека 16-го типа и прогноз неблагоприятного исхода рака шейки матки III стадии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019;168(7):100-105 [Kiseleva VI, Mkrtychyan LS, Ivanov SA, et al. The presence of human papillomavirus dna integration is associated with poor clinical results in patients with third-stage cervical cancer. Bull Exp Biol Med. 2019;168(1):87-91 (In Russ.)]. doi:10.1007/s10517-019-04654-2.
- Olthof NC, Speel EJ, Kolligs J, et al. Comprehensive analysis of HPV16 integration in OSCC reveals no significant impact of physical status on viral oncogene and virally disrupted human gene expression. PLoS ONE. 2014;9:e88718. doi:10.1371/journal.pone.0088718.
- Hashida Y, Higuchi T, Matsumoto S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus 16 viral load level in patients with oropharyngeal cancer. Cancer Sci. 2021;112(10):4404-4417. doi:10.1111/cas.15105.
- Morel A, Neuzillet C, Wack M, et al. Mechanistic signatures of human papillomavirus insertions in anal squamous cell carcinomas. Cancers. 2019;11(12):1846. doi:10.3390/cancers11121846.
- Deng T, Feng Y, Zheng J, et al. Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery. J Gynecol Oncol. 2015;26(2):111-117. doi:10.3802/jgo.2015.26.2.111.
- Valmary-Degano S, Jacquin E, Pr  t  t J-L, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. Hum Pathol. 2013;44(6):992-1002. doi:10.1016/j.humpath.2012.08.019.
- Shukla S, Jadli M, Thakur K, et al. Level of phospho-STAT3 (Tyr705) correlates with copy number and physical state of human papillomavirus 16 genome in cervical precancer and cancer lesions. PLoS ONE. 2019;14(9):e0222089. doi:10.1371/journal.pone.0222089.
- Del Río-Ospina L, Soto-De León SC, Camargo M, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. BMC Cancer. 2015;15(100). doi:10.1186/s12885-015-1126-z.
- Olthof NC, Straetmans JMJA, Snoeck R, et al. Next generation treatment strategies for HPV-related head and neck squamous cell carcinomas: where do we go? Rev Med Virol. 2012;22:88-105. doi:10.1002/rmv.714.
- Olthof NC, Huebbers CU, Kolligs J, et al. Viral load, gene expression and mapping of viral integration sites in HPV16-associated HNSCC cell lines. Int J Cancer. 2015;136:e207-e218. doi:10.1002/ijc.29112.
- Parfenov M, Pedamallu CS, Gehlenborg N, et al. Characterization of HPV and host genome interactions in pri-

mary head and neck cancers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111:15544-15549. doi:10.1073/pnas.1416074111.

17. Balaji H, Demers I, Wuerdemann N, et al. Causes and consequences of HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: State of the Art. Cancers (Basel). 2021;13(16):4089. doi:10.3390/cancers13164089.

Поступила в редакцию 01.08.2022
 Прошла рецензирование 26.09.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*D.V. Kholopov¹, A.A. Vyazovaya¹, L.V. Lyalina^{1,2},
 D.A. Alekseeva³, S.V. Molchanov³, O.V. Narvskaya¹,
 E.E. Topuzov^{2,3}*

Human papillomavirus in malignant neoplasms of different localizations

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, the Russian Federation,

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

³City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation

Introduction. High-risk human papillomaviruses (HPVs) which include dozens of genotypes (16, 18, 45, etc.) are detected in some malignant tumors.

Aim. To determine the viral load, genotypes and DNA status for HPVs in HPV-positive tumour tissue samples taken from patients with malignant neoplasms of different localisation.

Materials and methods. A total of 61 HPV-positive tumor tissue samples from patients with oropharyngeal, anal cancer and malignant neoplasms of the female genital organs were studied. Identification, genotyping, viral load and detection of physical status of HPV-DNA were carried out by real-time PCR using commercially available domestic test kits.

Results. All samples showed the presence of HPV genotype 16: in 86.9% (53/61) as a monogenotype and in the rest as combinations with 18, 31, 35, 39, 45. A high HPV viral load was detected in 60.7% of cases, mainly in anal and cervical cancers. A partially integrated ('mixed') viral DNA was detected in 97.4% (37/38) of samples with high viral load, while a fully integrated viral DNA was detected in 83.3% (5/6) of samples with low viral load (p=0.00003).

Conclusion. DNA of HPV genotype 16 partially or fully integrated into the human genome was detected in all HPV-positive tumour tissue samples of malignant neoplasms of different localizations. The fully integrated form was detected in samples with low viral load in both early and late stages of cancer.

Keywords: malignant neoplasms, human papillomavirus, viral load, physical status, genotype

For citation: Kholopov DV, Vyazovaya AA, Lyalina LV, Alekseeva DA, Molchanov SV, Narvskaya OV, Topuzov EE Human papillomavirus in malignant neoplasms of different localizations. Voprosy Onkologii. 2023;69(1):89-94. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-89-94

Сведения об авторах

Холопов Дмитрий Вячеславович, аспирант, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; Xolopov.D.V@yandex.ru.

Вязовая Анна Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; annavyazovaya@gmail.com.

Лялина Людмила Владимировна, д-р. мед. наук, проф., зав. лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; проф. кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; lyalina@pasteurorg.ru.

Алексеева Диана Анатольевна, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (опухолей головы и шеи), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; lxvdiana@gmail.com.

Молчанов Сергей Валерьевич, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (онкогинекологии), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; S.Molchanov@gkod.org.

Нарвская Ольга Викторовна, д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; onarvskaya@gmail.com.

Топузов Эльдар Эскандерович, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47; главный врач, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56; eltop@inbox.ru.

Kholopov Dmitriy Viacheslavovich, PG student, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, Xolopov.D.V@yandex.ru.

Vyazovaya Anna Aleksandrovna, PhD (Bio.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, annavyazovaya@gmail.com.

Lyalina Lyudmila Vladimirovna, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Laboratory of the Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia; MD, PhD, DSc, Prof. of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russia; lyalina@pasteurorg.ru.

Alekseeva Diana Anatolevna, PhD (Med.), Head of the Oncological Department of Surgical methods of treatment No. 8 (head and neck tumors), City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia, lxvdiana@gmail.com.

Molchanov Sergey Valerevich, PhD (Med.), Head of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 3 (Oncogynecology), City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia, S.Molchanov@gkod.org.

Narvskaya Olga Viktorovna, MD, DSc (Med.), Prof., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, 14, Mira st., Saint-Petersburg, 197101, Russia, onarvskaya@gmail.com.

Topuzov Eldar Eskenderovich, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the V.A. Opper Department of Hospital Surgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevskij prospect, St. Petersburg, 195067, Russia, MD, PhD, DSc, Prof., Head doctor, City Clinical Oncology Dispensary, 56, Veteranov prospect, Saint Petersburg, 198255, Russia; eltop@inbox.ru.

И.С. Чумаченко¹, Р.А. Мурашко¹, А.А. Кешабян¹, П.В. Криворотько², С.Н. Новиков²

Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

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

Цель. Оценить роль интраоперационной лучевой терапии в сравнении с обычной дистанционной лучевой терапией при комбинированном лечении рака молочной железы.

Материал и методы. Исследование было проведено на базе отделения опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Основную группу исследования составили 104 пациентки, которым было выполнено органосохраняющее хирургическое лечение в комбинации с интраоперационной лучевой терапией, группу сравнения – 180 больных в комбинации органосохраняющих операций со стандартной дистанционной лучевой терапией. Анализ косметических результатов лечения проводили с помощью четырехбалльной Гарвардской шкалы, для оценки поздней токсичности использовалась модифицированная для рака молочной железы шкала LENT-SOMA. Статистический анализ был проведен при помощи пакета STATISTICA (v.10. Tibco. USA).

Результаты. Показатель безрецидивной выживаемости у женщин основной группы на протяжении 36-48 мес (медиана $43 \pm 0,8$ мес) наблюдения и группы контроля на протяжении 36-48 мес (медиана $45 \pm 0,6$ мес) наблюдения составил 95,0% и 97,0%, соответственно ($p > 0,05$). Локальные рецидивы были диагностированы практически с одинаковой частотой в группах сравнения: 3,8% – в группе интраоперационной лучевой терапии и 3,3% – в группе дистанционной лучевой терапии. Косметические результаты лечения в группах достоверно не отличались, однако отмечается значительное снижение частоты возникновения гиперпигментации кожи после интраоперационной лучевой терапии, в сравнении со стандартной дистанционной лучевой терапией.

Выводы. Применение интраоперационной лучевой терапии при органосохраняющих операциях у пациенток РМЖ позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку, продолжительность и стоимость лечения, что особен-

но важно для пациентов старшего возраста, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения. Частота локальных рецидивов в сравниваемых группах статистически значимо не отличается. Предложенный комбинированный метод лечения РМЖ способствует снижению частоты поздних лучевых осложнений, таких как гиперпигментация и фиброз, улучшая косметические результаты.

Ключевые слова: рак молочной железы, интраоперационная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, поздние лучевые осложнения, косметический эффект

Для цитирования: Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А., Криворотько П.В., Новиков С.Н. Роль интраоперационной лучевой терапии при комбинированном лечении рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):95-101. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-95-101

Введение

В Российской Федерации в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место (21,2%), как и в структуре смертности (15,9%) [1].

В настоящее время «золотым стандартом» органосохраняющего лечения больных РМЖ является обязательное проведение лучевой терапии (ЛТ) на оставшуюся ткань молочной железы после хирургического этапа с целью предотвращения локорегионарных рецидивов. Необходимость проведения ЛТ после органосохраняющих операций подтверждают данные многих исследований [2-5]. Адьювантная лучевая терапия после органосохраняющей операции вдвое снижает частоту локорегионарных рецидивов [6].

В последние годы стремительно растет популярность методов парциальной лучевой терапии, при которой у больных ранним РМЖ после органосохраняющего лечения проводится частичное облучение молочной железы, ограниченное ложем опухоли и 1-2 см окружающих

тканей [7]. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является одной из таких методик. Ее основными преимуществами являются: хорошая визуализация ложа опухоли, прицельное облучение тканей молочной железы, достоверное снижение радиационной нагрузки на органы риска (коронарные сосуды, легкое, подкожную клетчатку), отсутствие облучения кожи, вследствие чего уменьшается риск развития постлучевых осложнений [8, 9].

Целью настоящей работы было проведение сравнительного анализа эффективности ИОЛТ и стандартной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в обеспечении локального контроля у больных ранним РМЖ после органосохраняющих операций (ОСО), а также сопоставление косметических результатов.

Материал и методы

В данный ретроспективный анализ были включены пациентки, получавшие лечение в отделении опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с января 2017 г. по декабрь 2018 г.

Основную группу составили 104 больных (средний возраст $66,72 \pm 0,62$ лет, от 51 до 82 лет) ранним РМЖ, которым было выполнено ОСО в комбинации с ИОЛТ. В группу сравнения были включены 180 женщин (средний возраст $56,3 \pm 0,68$ лет, от 50 до 82 лет), которым была проведена ОСО в комбинации со стандартной ДЛТ, дополнительное облучение ложа опухоли в данной группе не проводилось. Критериями включения в исследование являлись: наличие морфологически подтвержденной инвазивной опухоли молочной железы, возраст старше 50 лет, максимальный размер опухоли до 3,0 см, отсутствие клинических признаков поражения регионарных лимфатических узлов, отсутствие данных за мультицентричный / мультифокальный процесс по данным инструментальных методов исследований. Одним из условий было включение только пациенток с «отрицательными» краями резекции, то есть с отсут-

ствием в них опухолевого роста при гистологическом исследовании. ИОЛТ ложа опухоли выполнялась при помощи интраоперационного рентгеновского облучателя «Intrabeam®PRS 500». Подробнее методика ИОЛТ была описана нами ранее [10].

Пациенты основной группы и группы сравнения были распределены на 4 подгруппы в зависимости от биологического подтипа опухоли (табл. 1).

Опросники для самооценки косметического эффекта были составлены на основании четырехбалльной Гарвардской шкалы, которая включала в себя 4 степени оценки – «превосходно», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо». Итоговый результат складывался из следующих показателей: симметрия молочных желез, состояние кожных покровов молочной железы и послеоперационного рубца, внешний вид молочной железы и сосково-ареолярного комплекса, наличие отека молочной железы. Врач-онколог поликлинического отделения диспансера, не принимавший участие в лечении пациенток и не имеющий информации о проводимой лучевой терапии, оценивал состояние молочной железы с помощью четырехбалльной Гарвардской шкалы. Для оценки поздней токсичности использовалась модифицированная для рака молочной железы шкала LENT-SOMA [11-13].

Статистический анализ был проведен при помощи пакета STATISTICA (v.10. Tibco. USA). Нормальность распределение выборки определена по Колмогорову-Смирнову. Анализ достоверности данных выполнен с использованием критерия Манна-Уитни, двухстороннего критерия Стьюдента (различия считались статистически значимы при $p < 0,05$). Анализ безрецидивной выживаемости осуществлялся с построением кривых Каплана-Мейера и использования критерия Гехана-Вилкоксона [14].

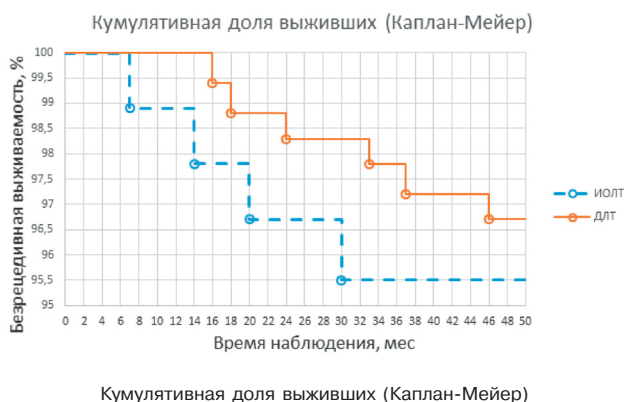
Результаты

Продолжительность ДЛТ при подведении суммарной очаговой дозы $50,6 \pm 0,8$ Гр у больных группы сравнения составила $25,4 \pm 1,2$ дня. При ИОЛТ облучение осуществлялось однократно во время оперативного лечения, в дозе $17,8 \pm 2,1$ Гр. Длительность сеанса ИОЛТ варьировала от 16 мин 07 сек до 35 мин 21 сек и зависела от выбранного размера аппликатора.

Таблица 1. Количество пациентов по группам в зависимости от биологического подтипа опухоли, стадии заболевания и менструальной функции

Характер проведенного лучевого лечения	Основная группа ИОЛТ2 (n=104)	Группа сравнения ДЛТ3 (n=180)	p
Биологический подтип опухоли РМЖ1			
Люминальный А	69 (66,3%)	93 (52,2%)	>0,05
Люминальный В	28 (16,9%)	52 (28,3%)	>0,05
Her2new «+»	2 (1,9%)	6 (3,3%)	>0,05
Трижды негативный	5 (4,8%)	29 (16,1%)	<0,05
Стадия РМЖ			
1 стадия	90 (87%)	150 (83%)	>0,05
2 стадия	14 (13%)	30 (17%)	>0,05
Менопаузальный статус			
Пременопауза	8 (7,7%)	22 (12,2%)	>0,05
Менопауза	96 (92,3%)	158 (88,8%)	>0,05

Примечание. РМЖ – рак молочной железы; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.



За период наблюдения 36-48 мес (медиана $43 \pm 0,8$ мес – для группы ИОЛТ, $45 \pm 0,6$ мес – для группы ДЛТ), показатель безрецидивной выживаемости у женщин после ОСО в комбинации с ИОЛТ составил 95,0%, после ОСО в комбинации с послеоперационной ДЛТ – 97,0%, по критерию Гехана-Вилкоксона отличие безрецидивной выживаемости не является статистически значимым ($p=0.671$).

Локальные рецидивы были диагностированы практически с одинаковой частотой в группах сравнения. В основной группе (104 женщины)

они выявлены у 4 (3,8%) больных, в группе сравнения (180 пациенток) – у 6 (3,3%) ($p=0,671$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты локальных рецидивов РМЖ у женщин групп сравнения, в зависимости от биологического подтипа опухоли. Обращает на себя внимание значительное увеличение количества рецидивов у больных с трижды негативным биологическим подтипом опухоли, получавшим ИОЛТ.

Косметический эффект оценивался у 166 женщин, прошедших контрольный осмотр: 49 обследованных основной группы (47,1%) и 117 женщин группы сравнения (65,0%).

После проведения ОСО в сочетании с ИОЛТ «превосходный» и «хороший» косметический результат по 4-балльной Гарвардской шкале при самооценке и оценке независимым врачом онкологом был получен в 92,0% случаях, у женщин из группы сравнения данные показатели были несколько ниже и составляли 85,0% и 81,0% соответственно (табл. 3, 4).

При статистическом анализе полученных данных установлено отсутствие статистически значимых различий в косметических результатах лечения после выполнения ИОЛТ или ДЛТ: $p=0,175$ и $p=0,133$ соответственно.

Таблица 2. Частота локальных рецидивов РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип опухоли	ИОЛТ ¹ (n=104)	ДЛТ ² (n=180)	p
Люминальный А	0/69	0/93	
Люминальный В	2/28 (7,1%)	3/52 (5,9%)	>0,05
Her2new «+»	0/2	1/6 (6,8%)	>0,05
Трижды негативный	2/5 (40%)	2/29 (6,9%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 3. Результаты самооценки косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, (%)

Оценка	Органосохраняющая операция в комбинации с ИОЛТ ¹ (n = 49)	Органосохраняющая операция в комбинации со стандартной ДЛТ ² (n = 117)	p
«Превосходно»	8 (16,32%)	11 (9,4%)	>0,05
«Хорошо»	37 (75,51%)	87 (74,35%)	>0,05
«Удовлетворительно»	4 (8,16%)	15 (12,82%)	>0,05
«Плохо»	0	4 (3,41%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 4. Результаты оценки врачом-экспертом косметического эффекта проведенного лечения по 4-балльной Гарвардской шкале, (%)

Оценка	Органосохраняющая операция в комбинации с ИОЛТ ¹ (n = 49)	Органосохраняющая операция в комбинации со стандартной ДЛТ ² (n = 117)	p
«Превосходно»	7 (14,28%)	8 (6,83%)	>0,05
«Хорошо»	38 (77,55%)	92 (78,63%)	>0,05
«Удовлетворительно»	4 (8,16%)	11(9,4%)	>0,05
«Плохо»	0	6 (5,12%)	<0,05

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

Таблица 5. Поздние осложнения после различных вариантов лучевой терапии у больных раком молочной железы

Осложнение (%)	ОСО ¹ с ИОЛТ ² (n = 49)	ОСО ¹ с ДЛТ ³ (n = 117)	p
Отек молочной железы	2 (4,1%)	7 (6,0%)	0,621
Гиперпигментация	2 (4,1%)	17 (14,5%)	0,053
Фиброз	4 (8,2%)	21 (18%)	0,107
Отек руки	2 (4,1%)	10 (8,5%)	0,311

Примечание. ОСО – органосохраняющая операция; ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

В группе больных, которым была выполнена ОСО в комбинации с ИОЛТ, при осмотре врачом-экспертом у 10 женщин установлены поздние постлучевые осложнения 1-2 степени по шкале LENT-SOMA, в группе больных, получивших ДЛТ, у 55 женщин установлены поздние постлучевые осложнения 1-3 степени по шкале LENT-SOMA (табл. 5).

Обсуждение

Важным моментом ИОЛТ является выбор оптимальной дозы облучения. В наиболее известном исследовании ELIOT, посвященном изучению ИОЛТ при РМЖ [15], однократные дозы 21 Гр применялись как альтернатива стандартной послеоперационной ДЛТ, а в исследовании TARGIT [8] использовалась однократная доза 20 Гр. Обычные дозы, которые используются при осуществлении ИОЛТ, находятся в диапазоне 16-21 Гр [16]. Вышеизложенные данные явились основанием для выбора нами режима ИОЛТ 16-21 Гр за 1 фракцию, в зависимости от размера аппликатора. В результате проведенного лечения безрецидивная выживаемость составила 95,0% у женщин после ОСО в комбинации с ИОЛТ и 97,0% у больных, получивших ДЛТ (p=0.671) за период наблюдения 36-48 мес (медиана 43±0,8 мес – для группы ИОЛТ, 45±0,6 мес – для группы ДЛТ). На основании этого можно предположить, что ИОЛТ является эффективным методом лечения раннего РМЖ.

По данным метаанализа 13 публикаций, проведенного J.K. Harnes и соавт. [17], частота местных рецидивов РМЖ после ИОЛТ составляет 3,7%, что сопоставимо с полученными нами данными.

Исследователями из городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) проведено исследование, в которое были включены 259 больных РМЖ T1-2N0M0 в период с 2009 по 2013 гг. ОСО в комбинации с ДЛТ получили 130 пациенток и 129 женщинам была выполнена ОСО в комбинации с ИОЛТ аппаратом INTRABEAM. Показатели безрецидивной выживаемости в группах оказались схожими [18].

Значительным недостатком ДЛТ является большая продолжительность лечения. Для облучения молочной железы в дозе 45-50 Гр, необходимо провести до 25 фракций, на протяжении 3-5 нед [19]. Тогда как концепция ИОЛТ способствует существенному сокращению курса лучевой терапии до 1 сеанса, продолжительностью 15-40 мин, в зависимости от выбранного аппликатора, уменьшению объема облучаемой ткани и улучшению косметического эффекта операции [20-22]. При этом выполнение ИОЛТ незначительно увеличивает продолжительность хирургического этапа лечения. Следует особо отметить то, что прямая визуализация ложа удаленной опухоли во время операции обеспечивает оптимальные условия для точного определения его границ и, несомненно, является существенным преимуществом ИОЛТ.

Отек молочной железы, гиперпигментация кожи, отек верхней конечности и постлучевой фиброз являются наиболее частыми нежелательными последствиями ЛТ, применяемой у больных РМЖ. Данные, полученные в нашем исследовании сопоставимы с результатами, отображенными в работах F. Sedlmayer и соавт. [23], С. Polgar и соавт. [24], Е. Obi и соавт. [25], L. Konig и соавт. [26]. Обращает на себя внимание то, что нежелательные последствия ЛТ у больных, получивших ДЛТ, были зафиксированы чаще, чем у женщин, получивших ИОЛТ, что представлено и в результатах нашей работы.

Парциальное облучение молочной железы, с одной стороны, позволяет подвести туморцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, существенно снизить радиационную нагрузку на нормальные ткани, в том числе на миокард, коронарные сосуды, легкое, а с другой стороны, дает возможность значительно сократить длительность лучевой терапии. Уменьшение продолжительности лечения особенно важно при терапии пожилых больных, работающих женщин и тех, кто живет на значительном удалении от места проводимого лучевого лечения [9, 27].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, в частности – незначительные сроки наблюдения (медиана 43±0,8 мес – для

группы ИОЛТ, 45±0,6 мес – для группы ДЛТ), что не позволяет оценить в полной мере долгосрочную безрецидивную выживаемость. Эти больные нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении.

Выводы

1. Частота локальных рецидивов в сравниваемых группах достоверно не отличалась. В группе больных, получавших ИОЛТ она составила 3,8%, в группе пациенток, получавших ДЛТ – 3,3%.

2. Отмечается увеличение количества локальных рецидивов у женщин, получавших ИОЛТ с трижды негативным биологическим подтипом опухоли.

3. Статистически значимых различий в косметических результатах выявлено не было, однако у женщин, получавших ИОЛТ, отмечалось значительное снижение количества случаев гиперпигментации кожи ($p=0.053$).

Вклад авторов

Чумаченко И.С. – разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Мурашко Р.А. – анализ полученных данных, консультативная помощь;

Кешабян А.А. – анализ полученных данных, консультативная помощь.

Криворотько П.В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь;

Новиков С.Н. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, консультативная помощь, написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарность

Халафян А.А. – за статистический анализ полученных данных; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет».

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа) Вопросы онкологии 2022;68(3):286-293 [Merabishvili VM. State of the Russian Oncology Service: breast cancer among women. Morbidity and mortality rates, accuracy index, detailed

- localization and histological structure (Population-based study at the federal district level). *Vopr Onkol.* 2022;68(3):286-293 (in Russ.). doi:10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293.
2. 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.
3. Трофимова О.П., Кондратьева А.П. Роль лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы В кн.: Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М: ГЭОТАР-Медиа; 2006:291–314 [Trofimova OP, Kondrateva AP. The role of radial therapy in treatment of patients with breast cancer. In: *Clinical mammology. Current state of the problem.* Moscow: GEOTAR-Media; 2006:291-314 (in Russ.)].
4. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7.
5. Formenti SC, Arslan AA, Pike MC. Re: Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1723. doi:10.1093/jnci/djr406.
6. Yang H-Y, Tu C-W, Chen C-C, et al. Sole adjuvant intraoperative breast radiotherapy in Taiwan: a single-center experience. *Breast Cancer Res.* 2021;(23):43. doi:10.1186/s13058-021-01421-y.
7. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Медицинская физика.* 2017;(3):34-40 [Bryantseva JV, Novikov SN, Kanaev SV, et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. *Medical physics.* 2017;(3):34–40 (in Russ.)].
8. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61950-9.
9. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источниками высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2018;64(3):303-309 [Kanaev SV, Novikov SN, Bryantseva JV, et al. Radiation boost after whole-breast irradiation: dosimetric comparison of high dose rate interstitial brachytherapy and irradiation with electrons. *Vopr Onkol.* 2018;64(3):303-9 (in Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-3-303-309.
10. Чумаченко И.С., Мурашко Р.А., Кешабян А.А. и др. Результаты органосохраняющего лечения рака молочной железы с применением интраоперационной лучевой терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;3(17): 25-32 [Chumachenko IS, Murashko RA, Keshabyan AA, et al. Results of organ-preserving treatment of breast cancer using intraoperative

- radial therapy. Tumors of female reproductive system. 2021;3(17):25-32 (in Russ.)). doi:10.17650/1994-4098-2021-17-3-16-23.
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-6. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 12. Wadasadawala T, Sinha S, Verma S, et al. A prospective comparison of subjective and objective assessments of cosmetic outcomes following breast brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2019;11(3):207-214. doi:10.5114/jcb.2019.85414.
 13. Merie R, Browne L, Cardoso JS, et al. Proposal for a gold standard for cosmetic evaluation after breast conserving therapy: Results from the St George and Wollongong Breast Boost trial. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(6):819-825. doi:10.1111/1754-9485.12645.
 14. Халафян А.А. Статистика 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. М.: Бином 2010; 496 [Khalafayan AA. Statistics 6. Mathematical statistics with elements of probability theory. Moscow: Binom 2010;496 (in Russ.)].
 15. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):597-608. doi:10.1016/S1470-2045(21)00080-2.
 16. Kaiser J, Reitsamer R, Kopp P, et al. Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2018;13(3):162-167. doi:10.1159/000489637.
 17. Harness JK, Davies K, Via C, et al. Meta-Analysis of Local Invasive Breast Cancer Recurrence After Electron Intraoperative Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(1):137-147. doi:10.1245/s10434-017-6130-x.
 18. Манихас А.Г., Гринев И.А., Оганесян А.С. и др. Обоснование метода комплексного лечения локализованного рака молочной железы с использованием методики интраоперационной лучевой терапии после неoadъювантной системной лекарственной терапии и биопсии сигнальных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии.* 2016;62(6):767-74 [Manikhas AG, Grinev IA, Oganessian AS, et al. Rationale of the method of complex treatment for localized breast cancer with the use of methodology of intraoperative radiation therapy after neoadjuvant systemic drug therapy and sentinel lymph node biopsy. *Vopr Onkol.* 2016;62(6):767-74 (in Russ.)].
 19. Sun MS, Liu HJ, Liu YH, et al. Intraoperative radiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy, and other factors associated with the prognosis of early breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a retrospective study from SEER database. *Transl Cancer Res.* 2020;9(11):7125-7139. doi:10.21037/tcr-20-2441.
 20. Coombs NJ, Coombs JM, Vaidya UJ, et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open.* 2016;6:e010703. doi:10.1136/bmjopen-2015-010703.
 21. Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, et al. Persistent pain after targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT) or external breast radiotherapy for breast cancer: a randomized trial. *Breast.* 2012;21(1):46-9. doi:10.1016/j.breast.2011.07.011.
 22. Welzel G, Boch A, Sperk E, et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol.* 2013;8:9. doi:10.1186/1748-717X-8-9.
 23. Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):23. doi:10.1186/s13014-016-0749-9.
 24. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-268. doi:10.1016/S1470-2045(17)30011-6.
 25. Obi E, Tom MC, Manyam BV, et al. Outcomes with intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. *Breast J.* 2020;26(3):454-457. doi:10.1111/tbj.13574.
 26. König L, Lang K, Heil J, et al. Acute Toxicity and Early Oncological Outcomes After Intraoperative Electron Radiotherapy (IOERT) as Boost Followed by Whole Breast Irradiation in 157 Early Stage Breast Cancer Patients-First Clinical Results From a Single Center. *Front Oncol.* 2019;(9):384-394. doi:10.3389/fonc.2019.00384.
 27. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019;2(4):26-34 [Bryantseva ZV, Akulova IA, Novikov SN, et al. High dose rate brachytherapy in treatment of breast cancer patients. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy.* 2019;2(4):26-34 (In Russ.)]. doi:10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34.

Поступила в редакцию 17.10.2022
 Прошла рецензирование 25.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*I.S. Chumachenko¹, R.A. Murashko¹, A.A. Keshabyan¹,
 P.V. Krivorotko², S.N. Novikov²*

Intraoperative Radiation Therapy for the combined treatment of breast cancer

¹City Clinical Oncology Dispensary No.1, Krasnodar, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Aim. To compare effect of intraoperative radiotherapy (IORT) and conventional external beam radiation therapy (EBRT) in the combined treatment of breast cancer (BC).

Materials and methods. The study was conducted in the Breast Cancer Unit of the Clinical Oncologic Dispensary No.1 of Krasnodar Territory. The main study group consisted of 104 patients who underwent breast-conserving surgery (BCS)

in combination with IORT; the control group included 180 patients after combined treatment of BCS and routine EBRT. Cosmetic results of treatment were analyzed using a Harvard scale (4-point Likert scale), and late toxicity was assessed using the modified for BC LENT-SOMA scale. Statistical analysis was performed using the STATISTICA (v.10. Tibco, USA) analytics software.

Results. The relapse-free survival rate in women that received IORT and EBRT after 36-48 months of follow-up was 95.0% for the treatment group (median time 43±0.8 months) and 97.0% for the control group (median time 45±0.6 months), ($p>0.05$). Local relapses were diagnosed with almost the same frequency in both groups: 3.8% after IORT and 3.3% after EBRT. There was no significant difference in the cosmetic results of treatment between the groups. However, there was a significant decrease in the rate of skin hyperpigmentation after IORT compared to EBRT.

Conclusion. The use of IORT after BCS can significantly reduce radiation exposure, duration and cost of treatment, which is especially important for older patients, working women and those who live at a considerable distance from the medical unit. There was no statistically significant difference in the frequency of local relapses in the compared groups. The proposed combined method of cancer treatment reduces the incidence of late radiation complications, such as hyperpigmentation and fibrosis, and improves cosmetic results.

Keywords: breast cancer, intraoperative radiation therapy, external beam radiation therapy, late radiation complications, cosmetic result

For citation: Chumachenko IS, Murashko RA, Keshabyan AA, Krivorotko PV, Novikov SN. Intraoperative Radiation Therapy for the combined treatment of breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):95-101. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-95-101

Сведения об авторах

**Чумаченко И.С.*, врач-онколог отделения опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040 Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7834-7042>, appchumachenko@mail.ru.

Мурашко Р.А., канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8873-8461>, kkod@kkod.ru.

Кешабян А.А., канд. мед. наук, зав. отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5135-4111>, keshabyan@mail.ru.

Криворотко П.В., д-р. мед. наук, и.о. заместителя директора, вед. науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, dr.krivorotko@mail.ru.

Новиков С.Н., д-р. мед. наук, зав. научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, krokon@mail.ru.

**Chumachenko Igor Sergeevich*, Oncologist, Breast Cancer Department, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova St., Krasnodar, Russia, 350040, appchumachenko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7834-7042>.

Murashko Roman Alekseevich, MD, PhD (Med.), Head Doctor, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, kkod@kkod.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

Keshabian Artur Aramovich, PhD (Med.), Head of the Breast Cancer Department, City Clinical Oncology Dispensary no.1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, keshabyan@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5135-4111>.

Krivorotko Petr Vladimirovich, DSc (Med.), Head of Breast Cancer Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, the Russian Federation, 197758, dr.krivorotko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Novikov Sergey Nikolaevich, MD, DSc (Med.), Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, krokon@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

*А.В. Важенин¹, Д.А. Циринг^{2,3}, Я.Н. Пахомова^{2,4}, И.В. Пономарева^{2,3,4},
М.Н. Миронченко^{1,2}, А.И. Кузнецова^{1,2}*

Психологические факторы позднего обращения женщин с заболеванием раком молочной железы за специализированной медицинской помощью

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск
²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России, г. Томск

³Уральский филиал ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации» Минобрнауки России, г. Челябинск

⁴ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минобрнауки России, г. Челябинск

Введение. Длительные интервалы между выявлением рака молочной железы и началом лечения могут влиять на прогноз течения болезни и выживаемость пациентов.

Цель исследования. Выявить психологические факторы позднего обращения женщин за специализированной медицинской помощью после выявления объемных образований в молочных железах.

Материал и методы. В исследование включено 154 женщины в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст 54,1) с раком молочной железы разных стадий, находящиеся под наблюдением онколога с момента постановки диагноза до 6 мес., проживающие на территории г. Челябинска и Челябинской области. В качестве методов исследования выступили метод тестирования и методы математической обработки данных. В качестве методик исследования использовались: шкала базисных убеждений, тест жизненной ориентации, опросник «Способы совладающего поведения», тест жизнестойкости, тест-опросник субъективного контроля. В качестве метода математической статистики использовался метод дисперсионного анализа ANalysis Of VAriance (ANOVA).

Результаты. Обнаружено, что женщины, склонные к отсрочке посещения врача для постановки диагноза и начала лечения, характеризуются более позитивной картиной мира, более разнообразным репертуаром копинг-стратегий, выраженными мотивационным и когнитивным компонентами личностной беспомощности, интернальным локусом контроля, по сравнению с женщинами, обратившимися к врачу при первых симптомах рака молочной железы.

Заключение. Полученные в исследовании результаты позволяют выделить психологические факторы риска позднего обращения

женщин с раком молочной железы за специализированной медицинской помощью после выявления объемного образования.

Ключевые слова: рак молочной железы, прекращение лечения, начало лечения, факторы раннего обращения, онкопсихология

Для цитирования: Важенин А.В., Циринг Д.А., Пахомова Я.Н., Пономарева И.В., Миронченко М.Н., Кузнецова А.И. Психологические факторы позднего обращения женщин с заболеванием раком молочной железы за специализированной медицинской помощью. Вопросы онкологии. 2023;69(1):102-107. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-102-107

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться заболеванием, имеющим большое значение для общественного здравоохранения [1-2]. Первичная профилактика РМЖ доступна в недостаточной степени, за исключением профилактической мастэктомии для женщин, генетически подверженных высокому риску заболевания [3-4]. В этой связи, усилия по содействию ранней диагностике продолжают оставаться основным направлением борьбы с РМЖ. Длительное время ожидания от подозрения до момента постановки диагноза и начала лечения имеет важное прогностическое значение: задержка может приводить к прогрессированию, ухудшению течения заболевания, возникновению осложнений и увеличению риска смерти. Ранняя диагностика позволяет выявить рак на начальных стадиях, когда прогноз благоприятного течения болезни и долгосрочного выживания является более реальным.

Задержка между выявлением объемного образования в молочных железах, постановкой диагноза и началом лечения может быть обусловлена двумя основными причинами [5-11].

Во-первых, особенности работы органов системы здравоохранения, а во-вторых, индивидуальные особенности пациенток.

Период от первого посещения врача, последующего прохождения диагностических этапов, до установления окончательного диагноза может длиться несколько месяцев, что нередко ухудшает прогноз болезни и негативно сказывается на выживаемости. Система здравоохранения Российской Федерации ставит перед собой задачу решения обозначенной причины и стремится к сокращению сроков между постановкой онкологического диагноза и началом специализированного лечения. В рамках национального проекта «Здравоохранение» открываются новые центры амбулаторной онкологической помощи, закупается современное медицинское оборудование. Задержка при постановке диагноза может быть обусловлена особенностями пациенток и несвоевременным их обращением за специализированной помощью после самостоятельного обнаружения подозрительных признаков в отношении РМЖ (образ жизни, социальные и психологические характеристики, жизненная ситуация и т.п.).

Поскольку ранняя диагностика связана со снижением смертности, а длительные интервалы между выявлением РМЖ и началом лечения могут влиять на прогноз течения болезни, важно свести их к минимуму. В данной работе внимание будет уделено психологическим факторам, обуславливающим позднее обращение больных к специалисту.

Цель исследования: выявить психологические факторы позднего обращения за специализированной медицинской помощью после обнаружения объемного образования у пациенток с РМЖ. Данная цель обусловила выделение ряда исследовательских задач: дифференцировать больных РМЖ по показателю длительности интервала между обнаружением симптомов и обращением к врачу на основе анализа медицинских карт испытуемых; провести психологическую диагностику на выборке пациенток, страдающих РМЖ; эмпирически выявить психологические факторы позднего обращения за специализированной медицинской помощью.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 154 женщины в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст 54,1) с заболеванием РМЖ разных стадий (I стадия — 70 чел., II стадия — 59 чел., III стадия — 25 чел.), находящиеся под наблюдением онколога с момента постановки диагноза до 6 мес., проживающие на территории г. Челябинска и Челябинской области (Россия). Выборка респондентов была объединена в две группы в зависимости от интервала отсрочки посещения врача при выявлении объемного образования в

груди: женщины, обратившиеся в медицинское учреждение более чем через 90 дней после обнаружения симптомов РМЖ (N=40), и женщины, обратившиеся в медицинское учреждение менее чем через 90 дней (N=104). Данные сроки были определены на основе теоретического анализа научной литературы по рассматриваемой проблеме [10-14]. Интервал времени с момента обнаружения специфического симптома до обращения к врачу длительностью 90 и более дней оценивается авторами как «неоправданное откладывание», определяющее негативное влияние заболевания на его прогноз и ассоциированные факторы. В настоящем исследовании отсутствует дифференциация женщин по способу выявления объемного образования (самостоятельно или при прохождении профилактического планового медицинского осмотра), что является перспективой дальнейшей работы. Проведение исследования было одобрено Комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» (№ 5 от 11 февраля 2021 г.). Пациенты были уведомлены о целях и задачах исследования и подписали письменное информированное согласие на его проведение. В качестве методов исследования выступили: метод тестирования, методы математической обработки данных. Тестирование проводилось в индивидуальной форме. В качестве методик исследования использовались: шкала базисных убеждений (в адаптации А.В. Котельниковой, М.А. Падун), тест жизненной ориентации (в адаптации Д.А. Циринг, К.Ю. Эвниной), опросник «Способы совладающего поведения» (в адаптации Т.Л. Крюковой, М.С. Замышляевой, Е.В. Куфтяк), тест жизнестойкости (в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой), тест-опросник субъективного контроля (в адаптации Е.В. Бажина, С.А. Гольжиной, А.М. Эткинды). В качестве метода математической статистики использовался метод дисперсионного анализа ANalysis Of VAriance (ANOVA) в программе для статистической обработки данных SPSS для Windows 22.0 RUS.

Результаты

Согласно полученным данным, женщины, обратившиеся в медицинское учреждение более чем через 90 дней после обнаружения симптомов РМЖ, отличаются от женщин, обратившихся раньше (менее чем через 90 дней) по показателям картины мира, совладающего поведения, личностной беспомощности, субъективного контроля.

Так женщины с задержкой обращения имеют более позитивную картину мира, у них в большей степени выражены убеждение о доброжелательности окружающего мира ($p=0,08$), справедливости происходящего ($p=0,056$), удачливости ($p=0,084$), о контроле событий ($p=0,015$). Такие женщины имеют более позитивный образ «Я» ($p=0,007$).

Говоря о различиях в совладающем поведении среди исследуемых групп женщин с РМЖ, отметим, что женщины, отсрочившие обращение к врачу более чем на 90 дней, чаще, чем женщины, обратившиеся раньше, применяют копинг-стратегии конфронтации ($p=0,035$), дистанцирования ($p=0,033$), самоконтроля ($p=0,09$), планирования решения проблемы ($p=0,08$), положительной переоценки ($p=0,08$).

Были обнаружены различия в выраженности показателей личностной беспомощности. Ригидность мышления ($p=0,013$), как составляющая когнитивного компонента личностной беспомощности, и астения ($p=0,09$), как проявление эмоционального компонента личностной беспомощности, выражены в большей степени у женщин, обращающихся к врачу при первых симптомах РМЖ. Волевой ($p=0,069$) и мотивационный ($p=0,07$) компоненты личностной беспомощности в большей степени выражены у женщин, обратившихся к врачу с задержкой в 90 и более дней.

Уровень субъективного контроля, а именно показатели общей интернальности ($p=0,02$), интернальности в области достижений ($p=0,08$), интернальности семейных ($p=0,005$) и производственных отношений ($p=0,017$), имеет разную выраженность среди исследуемых групп женщин.

Обсуждение

Мир в представлении женщин с заболеванием РМЖ, отсрочивших обращение к врачу, не представляет угрозы, происходящие события не случайны и подчиняются законам справедливости. Картина мира женщин представлена в том числе убеждением: «я — хороший человек, следовательно, могу чувствовать себя защищенным от бед». Базисные представления и позитивная картина мира, с одной стороны, позволяют субъекту быть более уверенным в себе и совладать с трудностями. С другой стороны, убеждение в доброжелательности, справедливости мира и позитивный образ самого себя не позволяют индивиду вовремя обнаружить разного рода негативные симптомы тела, свидетельствующие о наличии заболевания, или вовремя обратиться за специализированной помощью. Пациентки, длительное время не обращающиеся за медицинской помощью, до постановки диагноза были убеждены в том, что онкозаболевание не может случиться с ними, что по законам справедливости они не могут заболеть смертельным недугом.

При совладании с трудностями женщины, склонные откладывать начало диагностики и лечения, применяют разнообразные стратегии поведения, в отличие от женщин, незамедлительно обратившихся за специализированной медицинской помощью. Разнообразие репертуара стратегий совладания позволяет продуктивно справляться с трудностями, наделяя женщин уверенностью, что проблемы разрешимы, выход из трудной ситуации возможно обнаружить. Такая уверенность может повлечь за собой отсрочку в решении ряда сложных жизненных ситуа-

ций, в том числе, связанных с обнаруженными симптомами заболевания, что подтверждается переживаниями пациенток. Женщины, отсрочившие обращение к врачу, отмечают, что опыт успешного преодоления сложных жизненных ситуаций, владение разными способами преодоления трудностей вселяют уверенность в том, что происходящее вокруг подвластно им. Пациентки, которые без промедления обратились за медицинской помощью, напротив в меньшей степени уверены в своих силах, возможностях продуктивного совладания, что повышает их общую тревожность, и обусловило скорое обращение к специалистам.

В исследовании личностной беспомощности среди женщин, страдающих РМЖ, были выявлены различия в выраженности когнитивного, эмоционального, мотивационного и волевого компонентах. Женщинам, обращающимся к врачу при первых симптомах РМЖ, свойственны трудности в изменении способов реагирования при новых условиях и некоторая сопротивляемость новому — ригидность мышления, что должно предполагать логичную задержку обращения к врачу. Но полученные данные свидетельствуют об обратном, это позволяет нам предполагать, что выраженная когнитивная ригидность проявляется в типичном для таких респондентов реагировании на стресс: взаимодействие с более компетентным специалистом, а не отсрочка посещения. Данная особенность в совокупности с другими личностными характеристиками выступает предпосылкой раннего обращения за медицинской помощью. Астения, свойственная также испытуемым данной группы, предполагает наличие повышенной утомляемости, неустойчивость настроения, ослабление самообладания, утрату способности к длительному умственному и физическому напряжению, также выступает фактором своевременного посещения медицинского учреждения при первых симптомах заболевания [15]. Волевой компонент характеризуется низкой сформированностью волевых качеств личности (безынициативностью, нерешительностью, пониженными организованностью, настойчивостью, целеустремленностью); мотивационный компонент личностной беспомощности включает в себя экстернальный локус контроля, мотивацию избегания неудач, низкую самооценку, низкий уровень притязаний, страх отвержения [15]. Данные характеристики обуславливают пассивность женщин в отношении собственного здоровья и выступают предпосылкой позднего обращения в медицинское учреждение.

Женщины, характеризующиеся поздним обращением к врачу, более интернальны, чем женщины, обратившиеся за медицинской помощью менее чем через 90 дней после обнаружения сим-

птомов. Выраженная интернальность указывает на то, что пациентки, отсрочившие обращение к специалисту, склонны брать на себя ответственность за события, происходящие в их жизни, объясняя их своим поведением, характером, способностями. Внутренний (интернальный) локус контроля побуждает людей быть уверенными, что контроль над жизнью принадлежит только им. Женщины, отсрочившие процесс постановки диагноза и начала лечения, в большей степени уверены в собственных силах, по сравнению с пациентками, без промедления обратившимися к врачу. Последним в большей степени присущ экстернальный локус контроля — способность приписывать причины происходящего внешним факторам (окружающей среде, судьбе, случаю, другим людям и т.п.), что, на наш взгляд, обусловило ранее обращение за медицинской помощью.

Полученные в результате исследования данные отличаются теоретической и практической новизной. Так, проанализировав материалы различных баз данных (PubMed, NCBI, annualreviews.org, Google Scholar, Elibrary.ru, APA Psycnet), мы обнаружили ряд работ, изучающих связь позднего обращения с показателями выживаемости пациентов [10, 16-18], течения заболевания [11, 12]. Говоря о факторах позднего обращения, следует отметить популяционное исследование V. Arndt и соавт., которыми было выявлено, что длительная задержка пациента связана с пожилым возрастом, доброкачественной мастопатией в анамнезе, ожирением, незнанием пациентом особенностей амбулаторного обслуживания и неучастием в общих диспансерных осмотрах [19]. Однако, психологические факторы авторами не изучались. В исследовании С.В. Иванова и Д.С. Петелина изучается феномен откладывания среди пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Отдельно факторы, влияющие на позднее обращение женщин с РМЖ, ученые не выделяют. В исследовании, проведенном под руководством Д.А. Циринг в период 2019-2021 гг., были определены психологические характеристики женщин больных РМЖ, выступающие в качестве предикативных маркеров, определяющих момент обращения к врачу (ранние или поздние стадии заболевания) [21]. Согласно полученным данным, стадия обращения женщин с РМЖ к врачу зависит от их самооотношения, оценки собственной ценности и значимости, убеждения в контроле происходящих с ними событий, интернального локуса контроля. Однако психологические факторы, обуславливающие длительность временного интервала от момента выявления аномалии в молочной железе до визита к врачу для постановки диагноза и на-

значения лечения, ранее не изучались. Указанные данные подчеркивают актуальность и значимость рассматриваемой проблемы, а также научную новизну настоящего исследования.

Заключение

Оценка длительности временного интервала от выявления аномалии в молочной железе до визита к врачу является актуальной проблемой современной медицинской практики. Для решения данной проблемы необходимо подключение к медицинским исследованиям усилий других наук, в том числе психологии. Полученные в нашем исследовании результаты позволяют выделить психологические факторы позднего обращения за специализированной медицинской помощью. Женщины, склонные к отсрочке посещения врача для постановки диагноза и начала лечения, характеризуются более позитивной картиной мира, более разнообразным репертуаром копинг-стратегий, выраженными мотивационным и когнитивным компонентами личностной беспомощности, интернальным локусом контроля. Обнаруженные особенности могут рассматриваться как факторы риска позднего обращения к врачу и использоваться в медицинской и психологической практике при реализации индивидуального подхода к ранней диагностике и лечению РМЖ, с целью оказания адекватной психологической помощи в ситуации онкологического заболевания. Отмечая перспективы исследования, следует подчеркнуть необходимость оценки психологических факторов позднего обращения к врачу среди женщин на каждой стадии заболевания, а также дифференциации выборки респондентов по типу выявления объемного образования в молочной железе — самостоятельно или при врачебном осмотре.

Вклад авторов

Важенин А.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования;

Циринг Д.А. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста рукописи;

Пахомова Я.Н. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Пономарева И.В. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Миронченко М.Н. — сбор данных для анализа;

Кузнецова А.И. — сбор данных для анализа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00426).

ЛИТЕРАТУРА

1. Duggan C, Dvaladze A, Rositch AF, et al. The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource-Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer*. 2020;126(S10):2339-52. doi:10.1002/cncr.32891.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Dos-Santos-Silva I, Gupta S, Orem J, et al. Global disparities in access to cancer care. *Communications medicine*. 2022;2:31. doi:10.1038/s43856-022-00097-5.
4. Hoxha I, Islami DA, Uwizeye G, et al. Forty-five years of research and progress in breast cancer: progress for some, disparities for most. *JCO Global Oncology*. 2022;8:e2100424. doi:10.1200/GO.21.00424.
5. Yung R, Ray RM, Roth J, et al. The association of delay in curative intent treatment with survival among breast cancer patients: findings from the Women's Health Initiative. *Breast cancer research and treatment*. 2020;180(3):747-57. doi:10.1007/s10549-020-05572-y.
6. Mohd Mujar NM, Dahlui M, Emran NA, et al. Breast cancer care timeliness framework: a quality framework for cancer control. *JCO Global Oncology*. 2022;8:e2100250. doi:10.1200/GO.21.00250.
7. Ho PJ, Cook AR, Binte Mohamed Ri NK, et al. Impact of delayed treatment in women diagnosed with breast cancer: A population-based study. *Cancer medicine*. 2020;9(7):2435-44. doi:10.1002/cam4.2830.
8. Nnaji CA, Ezenwankwo EF, Kuodi P, et al. Timeliness of diagnosis of breast and cervical cancers and associated factors in low-income and middle-income countries: a scoping review. *BMJ Open*. 2022;12(2):e057685. doi:10.1136/bmjopen-2021-057685.
9. Grosse Frie K, Kamate B, Traore CB, et al. Factors associated with time to first healthcare visit, diagnosis and treatment, and their impact on survival among breast cancer patients in Mali. *PLOS ONE*. 2018;13(11):e0207928. doi:10.1371/journal.pone.0207928.
10. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999; 353(9159):1119-26. doi:10.1016/S0140-6736(99)02143-1.
11. Robinson E, Mohilever J, Borovik R. Factors affecting delay in diagnosis of breast cancer: relationship of delay to stage of disease. *Isr J Med Sci*. 1986;22(5):333-8.
12. Ermiah E, Abdalla F, Buhmeida A, et al. Diagnosis delay in Libyan female breast cancer [Internet]. *BMC Res Notes* 5, 452; 2012. Available from: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-452>.
13. Williams F. Assessment of breast cancer treatment delay impact on prognosis and survival: a look at the evidence from systematic analysis of the literature. *J Cancer Biol Res*. 2015;3(4):1071.
14. Pack GG, Gallo JS. The culpability for delay in the treatment of cancer. *Am J Cancer*. 1938;33:443-458.
15. Сергиенко Е.А., Циринг Д.А., Пахомова Я.Н. и др. Субъективный возраст женщин с раком молочной железы в системе психологических факторов. *Клиническая и специальная психология*. 2022;11(1):67-89 [Sergienko EA, Tsiring DA, Pakhomova YN, et al. Subjective age of women with breast cancer in the system of psychological factors. *Clinical psychology and special education*. 2022;11(1):67-89 (In Russ)]. doi: 10.17759/cpse.2022110104.
16. Elwood JM, Moorehead WP. Delay in diagnosis and long-term survival in breast cancer. *BMJ*. 1980;280(6227):1291-4.
17. Sainsbury R, Johnston C, Haward B. Effect on survival of delays in referral of patients with breast-cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet*. 1999;353(9159):1132-5. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02374-0.
18. Coates AS. Breast cancer: delays, dilemmas, and delusions. *Lancet*. 1999;353(9159):1112-3. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00082-3.
19. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, et al. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany — a population based study. *Br J Cancer*. 2002;86(7):1034-40. doi: 10.1038/sj.bjc.6600209.
20. Иванов С.В., Петелин Д.С. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях. Психические расстройства в общей медицине. 2016;3:17-25 [Ivanov SV, Petelin DS. Typology of nosogenic reactions with autoaggression phenomena (postponement phenomenon) in malignant neoplasms. *Mental disorders in general medicine*. 2016;3:17-25 (In Russ)].
21. Циринг Д.А., Сергиенко Е.А., Пономарева И.В. и др. Психологические предикторы раннего обращения к врачу женщин с первичным люминальным раком молочной железы. *Сибирский психологический журнал*. 2022;84:126-142 [Tsiring DA., Sergienko EA, Ponomareva IV, et al. Psychological predictors of early access to a doctor for women with primary luminal breast cancer. *Siberian Journal of Psychology*. 2022;84:126-142 (In Russ)]. doi: 10.17223/17267080/84/7.

Поступила в редакцию 03.10.2022
 Прошла рецензирование 05.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*A.V. Vazhenin¹, D.A. Tsiring^{2,3}, Ya.N. Pakhomova^{2,4},
 I.V. Ponomareva^{2,3,4}, M.N. Mironchenko^{1,2}, A.I. Kuznetsova^{1,2}*

Psychological factors in late referral of women with breast cancer for specialized medical care

- ¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, the Russian Federation,
²National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation,
³Financial University under the Government of the Russian Federation (Ural Branch), Chelyabinsk, the Russian Federation,
⁴Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, the Russian Federation

Introduction. Long intervals between detection of breast cancer and therapy initiation may affect the prognosis and survival of patients.

Aim. To identify the psychological factors behind the delay between noticing large breast lumps and seeking specialized medical care.

Materials and methods. The study included a total of 154 women from Chelyabinsk city and Chelyabinsk region aged 32 to 80 years (mean age 54.1) with breast cancer of different stages. All the breast cancer patients were under supervision of an oncologist for up to 6 months from the moment of diagnosis. The following research methods were used: test method and mathematical methods for data analysis. We used such measuring techniques as the World Assumptions Scale (WAS), the Purpose in Life Test (PIL), the Ways of Coping Questionnaire (WCQ), Hardiness Survey, and the Rotter Incomplete Sentences Blank. Analysis of variance (ANOVA) was used as a statistical method.

Results. Breast cancer patients who delayed presentation for diagnosis and treatment had a more positive worldview.

They used a wider range of coping strategies, they showed more pronounced components of learned helplessness such as motivation and cognitive element and they had stronger internal locus of control, in comparison to women who presented at the first sign of breast cancer.

Conclusion. The findings of the study highlight the psychological reasons for delay in seeking medical help among women with breast cancer after large breast lumps have been detected.

Keywords: breast cancer, treatment discontinuation, treatment initiation, early treatment factors, oncopsychology

For citation: Vazhenin AV, Tsiring DA, Pakhomova YaN, Ponomareva IV, Mironchenko MN, Kuznetsova AI. Psychological factors in late referral of women with breast cancer for specialized medical care. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):102-107. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-102-107

Сведения об авторах

Важенин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, акад. РАН, проф., и.о. ректора ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID 0000-0002-7912-9039; vav222@mail.ru.

Циринг Диана Александровна, д-р психол. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России; директор, Уральский филиал ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации» Минобрнауки России. ORCID 0000-0001-7065-0234, L-di@yandex.ru.

Пахомова Яна Николаевна, канд. психол. наук, ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России; доц., ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минобрнауки России. 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36. ORCID 0000-0001-9000-7238, sizova159@yandex.ru.

Пonomарева Ирина Владимировна, канд. психол. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России; зав. каф., ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минобрнауки России; зам. дир., Уральский филиал ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации» Минобрнауки России. 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36. ORCID 0000-0001-8600-3533, ivp-csu@yandex.ru.

Миронченко Марина Николаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России; доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36. ORCID 0000-0002-3674-754X, thoraxhir@mail.ru.

Кузнецова Анна Игоревна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России; доц. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36. ORCID 0000-0002-2496-8273, ann_rad@mail.ru.

Vazhenin Andrey Vladimirovich, MD, DSc (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Acting Rector, South Ural State Medical University, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russia, 454092, vav222@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7912-9039.

Tsiring Diana Aleksandrovna, DSc (Psych.), Prof., Chief Researcher at the National Research Tomsk State University, Director of the Financial University (Ural Branch), 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia, 634050, L-di@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-7065-0234.

Pakhomova Yana Nikolaevna, PhD (Psych.), Senior Researcher at the National Research Tomsk State University, Associate Professor at the Chelyabinsk State University, 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia, 634050, sizova159@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-9000-7238.

Ponomareva Irina Vladimirovna, PhD (Psych.), Associate Professor, Senior Researcher at the National Research Tomsk State University, Head of the Department at the Chelyabinsk State University, Deputy Director at the Financial University (Ural Branch), 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia, 634050, ivp-csu@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0001-8600-3533.

Mironchenko Marina Nikolaevna, PhD (Med.), Senior Researcher at the National Research Tomsk State University, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the South Ural State Medical University, 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia, 634050, thoraxhir@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3674-754X.

Kuznetsova Anna Igorevna, PhD (Med.), Senior Researcher at the National Research Tomsk State University, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the South Ural State Medical University, 36, Lenin Ave., Tomsk, Russia, 634050, ann_rad@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2496-8273.

*К.О. Кондратьева^{1,4}, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Б.С. Каспаров¹, А.А. Крутов¹,
В.В. Семиглазов^{1,3}, П.В. Криворотько^{1,2}, В.Ф. Семиглазов^{1,2}*

Особенности сексуальности женщин после лечения рака молочной железы

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург

В статье приводятся результаты исследований изменений сексуальности после лечения рака молочной железы (РМЖ). Целью исследования явилось определение факторов, оказывающих влияние на изменение сексуальности у женщин с опухолями молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 56 пациенток со средним возрастом $31,6 \pm 7,9$ лет, завершивших противоопухолевое лечение по поводу раннего гормонопозитивного HER2-негативного РМЖ, I (57,1%) и II (42,8%) стадии. Использовались следующие методики: Шкала состояний образа тела (BISS), Шкала оценки близости в отношениях (PAIR), Оценка сексуального функционирования (FSFI), Шкала астенического состояния (ШАС), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), анкета «Оценка потребности в психосексуальной реабилитации». Оценивались среднегрупповые знания по шкалам.

Результаты. Физические симптомы, такие как: боль во время секса (FSFI, $M=1,71,7 \pm 0,12$), трудности достижения оргазма ($M=1 \pm 0,73$) и сексуального возбуждения ($M=1,6 \pm 1,1$), снижение сексуального влечения ($M=1,7 \pm 0,12$) и удовлетворенности сексом ($M=1,3 \pm 0,29$), играли важную роль в снижении общей сексуальной активности в группе исследуемых женщин ($M=7 \pm 2,17$). 64% женщин демонстрировали негативное отношение к образу тела и его связь с сексуальной и эмоциональной близостью по шкале PAIR.

На сексуальное функционирование в многофакторном анализе негативно влияют две группы факторов: физические — послеоперационные изменения (ОР 0,91; ДИ [0,22, 0,94]; $p < 0,05$), гормональная терапия (гормональная терапия (ОР 0,96; ДИ [0,32, 0,98]; $p < 0,05$), утомляемость (ОР 0,27; ДИ [0,25, 0,81]; $p < 0,05$); социально-психологические — образ тела (ОР 0,92; ДИ [0,16, 0,95]; $p < 0,05$), клинические выраженные симптомы депрес-

сии (ОР 0,66; ДИ [0,31, 0,97]; $p < 0,05$), отсутствие постоянного партнера (ОР 0,94; ДИ [0,77, 0,99]; $p < 0,05$) и близость с партнером (ОР 0,81; ДИ [0,74, 0,97]; $p < 0,05$).

Заключение. Проблемы сексуального здоровья являются важной частью восстановления после лечения РМЖ и оказывает влияние на социальную и психологическую адаптацию женщин даже через несколько лет после прекращения лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, сексуальное функционирование, сексуальность

Для цитирования: Кондратьева К.О., Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С., Крутов А.А., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Особенности сексуальности женщин после лечения рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):108-114. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) оказывает влияние в равной степени на физическое, социальное и психологическое функционирование женщины [1-3]. При всей изученности описанных изменений функционирования на фоне лечения РМЖ в отечественной научной литературе практически упускается из виду вопрос сексуальности пациенток во время и после лечения РМЖ. В имеющихся работах указывается распространенность сексуальных проблем со стороны физиологического функционирования: трудностей достижения оргазма, диспареунии, снижения сексуального возбуждения при сохранении желаний секса [4, 5]. Влияние психических факторов на нарушение сексуальности среди женщин с опухолями молочной железы остается малоизученной.

Данные зарубежных исследований показывают, что нарушения сексуальности у женщин встречаются часто на фоне лечения РМЖ и не разрешаются в течение длительного времени

после его окончания [6]. В обзоре исследований (2010-2020 гг.) женской сексуальности на фоне химиотерапии, гормональной терапии, менопаузы, индуцированной лекарственной овариальной супрессией, были представлены выраженные нарушения сексуального функционирования: нарушение сексуального возбуждения, трудности достижения оргазма, проблемы с сексуальным желанием [7, 8]. Описанные изменения были связаны не только с различными физическими последствиями получаемых видов лечения, но и с переживаниями пациенток: страхом утраты фертильности, изменениями внешнего вида, ощущением сексуальной непривлекательности, утратой женственности [9, 10], которые могут сохраняться в течение многих лет после успешного лечения РМЖ, формируя расстройства тревожно-депрессивного спектра, дезадаптивные формы поведения (социальную изоляцию, рискованное поведение) [11-13]. Во многих исследованиях описаны изменения эмоциональной и интимной близости внутри пары после комплексного лечения РМЖ [14-16].

Таким образом, сексуальность во время и после лечения РМЖ представляется сложной многофакторной проблемой, включающей не только физические аспекты секса (сексуальное функционирование), но и вопросы женственности, идентичности, образа тела, социальной адаптации, взаимоотношений в паре. Учитывая все вышеизложенное, **целью исследования** явилось определение факторов, оказывающих влияние на изменение сексуальности у женщин с опухолями молочной железы.

Материалы и методы

В 2020-2021 гг. на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено исследование особенностей сексуальности у 56 пациенток с ранним гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ (ER+HER2- рРМЖ). В выборку были включены гетеронормативные женщины I (57,1%) и II (42,8%) стадии заболевания, молодого возраста ($M=31,6\pm 7,9$), не имеющие психических расстройств в анамнезе. Имели постоянного партнера 69% женщин, разведены или не имели отношений на момент исследования — 31% женщин. Все женщины перенесли секторальную резекцию молочной железы, после окончания лечения основного заболевания (11,3 мес) получали гормональную терапию тамоксифеном.

Первичный опрос пациенток о потребности в психосексуальной реабилитации проводился с помощью анкеты «Оценка потребности в психосексуальной реабилитации», включающей три блока: сексуальное функционирование, сексуальные отношения с партнером и потребность в информировании.

С учётом многофакторности проблемы сексуальности и необходимостью оценки влияния изменения образа тела, отношений в паре, физических и психологических особенностей сексуального функционирования, исследование проводилось с помощью следующих методик: Шкала состояний образа тела (Body Image Statements Scale, BISS) [17],

Шкала оценки близости в отношениях (Personal Assessment of Intimacy in Relationships Scale, PAIRS) [18], Оценка сексуального функционирования (Female Sexual Function Index, FSFI) [19], Шкала астенического состояния (ШАС), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Полученные данные были подвергнуты многомерному логистическому регрессионному анализу, в связи с неравномерным распределением выборки, нелинейным распределением полученных данных. Результаты были представлены в виде коэффициента оценки рисков (ОР) с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. В связи с ненормальным распределением выборки и малым количеством испытуемых для выявления значимости различий в подгруппах по Шкале оценки близости в отношениях (PAIRS) и Шкале состояний образа тела (BISS) был использован U критерий Манна-Уитни, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием пакета IBM SPSS 26.0.

Результаты

В ходе исследования важной задачей было определить потребность и готовность пациенток с ER+HER2- рРМЖ обсуждать сексуальность, поскольку, с одной стороны, тема сексуальности является табуированной, а с другой, измененная сексуальность на фоне и после лечения является потенциальным фактором психической травматизации. Для этой цели была сформирована анкета, включающая три блока: сексуальное функционирование, сексуальные отношения с партнером и потребность в информировании.

Из общего числа исследуемых женщин только 37,5% сообщили о сексуальной активности на момент проведения исследования, при этом все женщины в той или иной мере имели трудности, связанные с изменениями сексуальности. Были отмечены причины отказа от сексуальной активности, связанные с физическими ощущениями (36% — сухость/боль во влагалище; 63% — трудности достижения оргазма; 15% — невозможность получения удовольствия; 52% — утомляемость; 28% — низкое либидо) и эмоциональными переживаниями (21% — страх дискомфорта во время секса; 71% — чувство непривлекательности; 63% — трудности в отношениях с партнером; 79% — чувство вины и стыда). Наиболее частыми причинами отказа от сексуальных отношений являлись чувство собственной непривлекательности (92,8%), утомляемость (87,5%), физический дискомфорт (91%), трудности в отношениях с партнером (64,2%). При этом 69% сообщили об имеющихся трудностях в информировании о нарушении сексуальности на фоне лечения и возможных способах реабилитации (Каких изменений ожидать? Безопасен ли половой акт? Какие «вспомогательные средства» необходимо использовать? и пр.). Исходя из результатов опроса, многие женщины отмечали потребность в информировании о том, как справляться с физическим

дискомфортом в процессе полового акта (69%). К сожалению, нами было обнаружено, что некоторые женщины (19,6%) были вынуждены терпеть болевые ощущения и дискомфорт во время секса в связи со страхом потерять партнера (8,9%), надеждой на то, что симптомы разрешатся самостоятельно (7,1%).

В связи с указанными потребностями в психосексуальной реабилитации были исследованы факторы, потенциально оказывающие влияние на изменение сексуальности: отношение к образу тела (BISS), отношения с партнером (PAIRS), утомляемость (ШАС), тревожно-депрессивные реакции (HADS) и их связь с сексуальным функционированием (FSFI).

Оценка среднегрупповых значений сексуального функционирования по шкале FSFI позволяет говорить о том, что физические симптомы, такие как: боль во время секса ($M=1,71,7\pm 0,12$), трудности достижения оргазма ($M=1\pm 0,73$) и сексуального возбуждения ($M=1,6\pm 1,1$), снижение сексуального влечения ($M=1,7\pm 0,12$) и удовлетворенности сексом ($M=1,3\pm 0,29$), играли важную роль в снижении общей сексуальной активности в группе исследуемых женщин ($M=7\pm 2,17$) (табл. 1).

Таблица 1. Среднегрупповые значения по шкале сексуального функционирования (FSFI)

Домен	Баллы, M	SD	Min	Max
Сексуальное влечение	1,7	0,12	1,2	6,0
Сексуальное возбуждение	1,6	1,1	0	6,0
Оргазм	1	0,73	0	6,0
Удовлетворение	1,3	0,29	0,8	6,0
Боль	1,7	0,11	0	6,0
Общий индекс	7	2,17	2,0	36,0

Примечание. M — среднее значение, SD — среднеквадратичное отклонение

Анализ среднегрупповых значений по Шкале состояний образа тела (BISS) позволил выделить подгруппы женщин с выраженным негативным и позитивным отношением к образу тела после проведенного лечения (табл. 2). 64% исследуемых женщин демонстрируют негативное отношение к образу тела после полученного лечения, выраженные в ощущении собственной непривлекательности, переживаниях утраты женственности и идентичности. Эти изменения во многом могут быть связаны с косметическими изменениями после получаемого лечения (аллопеция, изменение веса, послеоперационные рубцы) и отдаленными изменениями на фоне гормональной терапии. Кроме того, включенность образа груди в представление о материнстве и женственности во многом способствует измене-

нию отношения к образу тела и идентичности, являясь значимым фактором психической травматизации. Пациентки, переживающие утрату женственности, описывают переживание вины за возникновение заболевания, невозможность включаться в полной мере в социально-ролевое и сексуальное функционирование, чувство стыда за собственную измененную телесность. 36% женщин демонстрировали позитивное отношение к образу тела после проведенного лечения, что вероятнее было связано с формированием идентичности, выстроенной на характерологических феминных (женских) чертах.

Таблица 2. Сравнительный анализ среднегрупповых значений по шкале состояний образа тела (BISS) между подгруппами женщин РМЖ

Шкала	Негативное отношение к образу тела (n=35), M ± SD	Позитивное отношение к образу тела (n=21), M ± SD	U	p
Общая удовлетворенность образом тела	2,79±1,12	12,1±4,11	103,05	0,041

Примечание. M — среднее значение, SD — среднеквадратичное отклонение

С учётом низкого среднегруппового общего индекса по шкале сексуального функционирования (FSFI), важной задачей представлялась оценка степени влияния отношения к образу тела на различные аспекты взаимоотношений с партнером (интеллектуальные, социальные, сексуальные, эмоциональные) в обеих подгруппах. Полученные результаты по шкале оценки близости в отношениях (PAIRS) позволяют говорить о возникающих трудностях в сексуальной ($M=7,1\pm 1,1$; $p=0,049$) и эмоциональной близости ($M=10,3\pm 3,1$; $p=0,033$) с партнером у женщин, имеющих негативное отношение к собственному телу по сравнению с женщинами, принимающими телесные изменения после лечения. В данной подгруппе отмечается высокая степень сексуальной ($M=13,9\pm 4,2$; $p=0,049$) и эмоциональной близости ($M=24,9\pm 9,1$; $p=0,033$), выраженная в принятии физических и эмоциональных изменений в паре, готовности адаптироваться к изменениям в разных сферах жизни (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительный анализ среднегрупповых значений по шкале оценки близости в отношениях (PAIRS) в подгруппах женщин с негативным и позитивным отношением к телу

Параметры близости	Негативное отношение к телу (n=35), M ± SD	Позитивное отношение к телу (n=21), M ± SD	U	p
Интеллектуальная	19,4±2,8	22,6±5,9	27,18	0,841
Сексуальная	7,1±1,1	13,9±4,2	112,43	0,049
Социальная	21,8±7,4	20,1±13,7	–	–
Эмоциональная	10,3±3,1	24,9±9,1	109,63	0,033

Таблица 4. Факторы, оказывающие влияние на сексуальное функционирование

Фактор	ОР	95% ДИ	p	
Физические	Операция (секторальная резекция)	2,13	1,34 — 3,02	0,81
	Послеоперационные изменения	0,91	0,22 — 0,94	0,047
	Химиотерапия	1,29	1,21 — 1,34	0,62
	Лучевая терапия	1,1	0,87 — 1,13	0,59
	Гормональная терапия	0,96	0,32 — 0,98	0,041
	Утомляемость	0,27	0,25 — 0,81	0,049
Социально-психологические	Образ тела	0,92	0,16 — 0,95	0,036
	Клинически выраженная тревога	1,06	0,78 — 1,57	0,61
	Клинически выраженная депрессия	0,66	0,31 — 0,97	0,021
	Отсутствие постоянного партнера	0,94	0,77 — 0,99	0,013
	Близость с партнером	0,81	0,74 — 0,97	0,036

Полученные данные, а также анамнестические сведения о видах лечения, были подвергнуты логистическому регрессионному анализу для выделения факторов, оказывающих влияние на сексуальное функционирование (табл. 4).

По результатам многомерного анализа было выявлено, что на нарушение сексуальности влияют две группы факторов: физические, социально-психологические. Среди физических факторов выделены послеоперационные изменения (ОР 0,91; ДИ [0,22, 0,94]), гормональная терапия (ОР 0,96; ДИ [0,32, 0,98]) и утомляемость (ОР 0,27; ДИ [0,25, 0,81]). Среди социально-психологических факторов, оказывающих влияние на изменение сексуальности выделены образ тела (ОР 0,92; ДИ [0,16, 0,95]), клинически выраженные симптомы депрессии (ОР 0,66; ДИ [0,31, 0,97]), отсутствие постоянного партнера (ОР 0,94; ДИ [0,77, 0,99]) и близость с партнером (ОР 0,81; ДИ [0,74, 0,97]).

Обсуждение

Все женщины ER+HER2- ранним РМЖ продемонстрировали изменения сексуальности исходя из физических и социально-психологических факторов. Ощущение непривлекательности, утомляемость, физический дискомфорт во время интимной близости, трудности в отношениях с партнером были наиболее распространенными причинами отказа от сексуальной активности. Данные результаты подтверждаются и другими исследованиями в разном соотношении веса указанных факторов через 5 и 8 лет после окончания противоопухолевого лечения. Среди факторов снижения сексуальной активности больные РМЖ также отмечают отсутствие партнера (48%) и сексуального желания (19%) [20-21].

Изменение отношения к образу тела в ходе лечения РМЖ представляется важным социаль-

но-психологическим фактором, оказывающим влияние на изменение сексуальности, поскольку включает в себя переживания утраты женственности и идентичности, социально-ролевые трудности, трудности во взаимоотношениях с партнером. Существующие исследования также описывают важную роль образа тела в формировании сексуальности у пациенток во время и после лечения РМЖ [22].

Среди других весомых социально-психологических факторов отмечается роль депрессии в снижении сексуального желания, трудностях возбуждения и достижения оргазма, что подтверждается рядом зарубежных исследований [23].

Отсутствие постоянного партнера в данном исследовании было связано с нарушением сексуальности, что несколько противоречит результатам известных исследований на данную тему. J.L. Magino и соавт. (2017) показали, что сексуально активные женщины, не живущие с партнером, демонстрируют меньше нарушений сексуального функционирования во всех областях [24]. Исследование S.B. Hummel и соавт. (2017) выявило связь снижения сексуальной удовлетворенности партнера с трудностями возбуждения и удовлетворением женщины [25]. Возможно, такие разнонаправленные тенденции могут показывать различия в эмоциональных переживаниях. В представленном исследовании женщины без партнера испытывали выраженные трудности с ощущением собственной привлекательности и женственности, что осложняло выстраивание отношений с мужчинами и было сопряжено с переживанием стыда за телесные изменения. При этом отмечается, что конфликтность в отношениях с партнером среди замужних женщин также была фактором, приводящим к снижению сексуальной активности в паре, переживаниям утраты женственности и сексуальности, чувству вины за возникновение заболевания.

Среди физических факторов выделены гормональная терапия и утомляемость. Влияние утомляемости на сексуальное функционирование выражено в трудностях поддерживать прежний темп и привычные позы для секса, что довольно часто приводит к отказу от сексуальной активности и изменению сексуальности. В доступных исследованиях упоминается влияние утомляемости на сексуальную активность в рамках физической вовлеченности в сексуальный акт [26]. Полученные в данном исследовании результаты оценки влияния гормональной терапии на изменение сексуальности подтверждаются ранее проведенными зарубежными исследованиями — гормональная терапия оказала негативное влияние на сексуальное здоровье исследуемых женщин в отношении физических факторов сексуального функционирования: сухости влагалища, снижения либидо, утомляемости — распространенными побочными эффектами во время лечения, которые могут длительно сохраняться и по завершению противоопухолевого лечения [27, 28].

Заключение

По итогам проведенного исследования можно выделить ряд факторов, снижающих сексуальное функционирование в группе больных ER+HER2-ранним РМЖ, завершивших противоопухолевое лечение. По результатам многомерного анализа было выявлено, что на сексуальное функционирование негативно влияют две группы факторов: физические, социально-психологические.

Среди физических факторов выделены послеоперационные изменения, гормональная терапия и утомляемость. Негативное влияние на изменение сексуальности оказывают такие социально-психологические факторы, как образ тела, клинически выраженные симптомы депрессии, отсутствие постоянных отношений с партнером и нарушение близости в отношениях с партнером.

С учетом полученных данных можно говорить о том, что проблемы сексуального здоровья являются важной частью восстановления после лечения РМЖ и оказывает влияние на социальную и психологическую адаптацию женщин даже через несколько лет после прекращения лечения. Трудности информирования, табуированность темы сексуальности, нехватка программ коррекции психосексуальной сферы на сегодняшний день являются важными проблемами среди женщин с опухолями молочной железы.

Вклад авторов

Кондратьева К.О. — написание статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Семиглазова Т.Ю., Каспаров Б.С., Крутов А.А., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. — научное редактирование статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without any external funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин А.Н., Кондратьева К.О. Семантика переживания психической травмы молодыми женщинами со злокачественными новообразованиями молочной железы. Клиническая и специальная психология. 2019;8(3):40-55 [Alekhin AN, Kondrateva KO. Semantics of Experience of a Mental Trauma by Young Women with Breast Cancer. Clinical Psychology and Special Education. 2019;8(3):40-55 (In Russ).]. doi:10.17759/cpse.2019080303.
2. Кондратьева К.О., Алехин А.Н. Психогенные реакции (нозогении) при злокачественных новообразованиях молочной железы у женщин молодого возраста. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание. 2019; 97(10):59-63 [Kondrateva KO, Alyokhin AN. Psychogenic reactions (nozogenic) of young breast cancer patients. Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Cognition. 2019;10(97):59-63. (In Russ).].
3. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство А.М. Беляев и колл. Авторы. Ред. А.М. Беляев, В.А.Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Рогачев. СПб: Любавич. 2017:352 [Belyaev MA, et al. Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Management. Ed. Belyaev AM, Chulkova VA, Semiglazova Tyu, Rogachev MV. St. Petersburg: Lyubavich, 2017 (In Russ).].
4. Идрисова Л., Солопова А., Макацария А., Москвичева В., Суренков А. Возможности восстановления сексуальной функции у женщин после лечения рака молочной железы. Врач. 2018; 29(4) [Idrisova L, Solopova A, Makatsaria A, Moskvicheva V, Surenkov A. The possibilities of restoring sexual function in women after treatment of breast cancer. Vrach. 2018;29(4) (In Russ).]. doi:10.29296/25877305-2018-04-13.
5. Ткаченко Г.А., Степанова А.М. Комплексная реабилитация сексуальных нарушений у женщин после радикального лечения рака молочной железы. Онкогинекология. 2021;40(4):63-67 [Tkachenko GA, Stepanova AM. Comprehensive rehabilitation of sexual dysfunctions in women after radical treatment of breast cancer. Oncogynecology. 2021;40(4):63-67 (In Russ).].
6. Rowland JH, Meyerowitz BE, Crespi CM, et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. Breast Cancer Res Treat. 2009;118(1):99-111. doi:10.1007/s10549-009-0398-x.
7. Gandhi C, Butler E, Pesek S, et al. Sexual Dysfunction in Breast Cancer Survivors: Is it Surgical Modality or Adjuvant Therapy? Am J Clin Oncol. 2019;42(6):500-506. doi:10.1097/JCO.000000000000552.

8. Brédart A, Dolbeault S, Savignoni A, et al. Prevalence and associated factors of sexual problems after early-stage breast cancer treatment: results of a French exploratory survey. *Psychooncology*. 2011;20(8):841-50. doi:10.1002/pon.1789.
9. Jing L, Zhang C, Li W, et al. Incidence and severity of sexual dysfunction among women with breast cancer: a meta-analysis based on female sexual function index. *Support Care Cancer*. 2019;27(4):1171-80. doi:10.1007/s00520-019-04667-7.
10. Kowalczyk R, Nowosielski K, Cedrych I, et al. Factors affecting sexual function and body image of early-stage breast cancer survivors in Poland: a short-term observation. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(1):e30-e39. doi:10.1016/j.clbc.2018.09.006.
11. Boquiren VM, Esplen MJ, Wong J, et al. Sexual functioning in breast cancer survivors experiencing body image disturbance. *Psychooncology*. 2016;25(1):66-76. doi:10.1002/pon.3819.
12. Gass JS, Onstad M, Pesek S, et al. Breast-specific sensuality and sexual function in cancer survivorship: does surgical modality matter? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3133-3140. doi:10.1245/s10434-017-5905-4.
13. Thomas HN, Thurston RC. A biopsychosocial approach to women's sexual function and dysfunction at midlife: A narrative review. *Maturitas*. 2016;87:49-60. doi:10.1016/j.maturitas.2016.02.009.
14. Avis NE, Johnson A, Canzona MR, et al. Sexual functioning among early post-treatment breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2605-2613. doi:10.1007/s00520-018-4098-0.
15. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med*. 2011;8(1):294-302. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02034.x.
16. Streicher L, Simon JA. Sexual function post-breast cancer. *Cancer Treat Res*. 2018;173:167-189. doi:10.1007/978-3-319-70197-4_11.
17. Baker C, Wertheim EH. *Body Image: a handbook of theory, research, and clinical practice*, Cash TF, Pruzinsky T (eds.), New York: Guilford Press. 2003;11(3):247-8. doi:10.1080/10640260390218738.
18. Schaefer MT, Olson DH. Assessing intimacy: the pair inventory*. *J Marital Fam Ther*. 1981;7(1):47-60. doi:10.1111/j.1752-0606.1981.tb01351.x.
19. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. doi:10.1080/009262300278597.
20. Mayer S, Iborra S, Grimm D, et al. Sexual activity and quality of life in patients after treatment for breast and ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):191-201. doi:10.1007/s00404-018-4922-2.
21. Vaziri Sh, Lotfi Kashani F. Sexuality after breast cancer: need for guideline. *Iran J Cancer Prev*. 2012;5(1):10-5.
22. Ljungman L, Ahlgren J, Petersson LM. Sexual dysfunction and reproductive concerns in young women with breast cancer: Type, prevalence, and predictors of problems. *Psychooncology*. 2018;27(12):2770-77. doi:10.1002/pon.4886.
23. Rezaei M, Elyasi F, Hamzehgardeshi Z, et al. Stress management in patients with breast cancer using a supportive approach: A systematic Review. *Archives of Breast Cancer [Internet]*. 2019;6-16. doi:10.32768/abc.2019616-16.
24. Marino JL, Saunders CM, Hickey M. Sexual inactivity in partnered female cancer survivors. *Maturitas*. 2017;105:89-94. doi:10.1016/j.maturitas.2017.04.020.
25. Hummel SB, Hahn DEE, van Lankveld JDM, et al. Factors associated with specific diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition sexual dysfunctions in breast cancer survivors: a study of patients and their partners. *J Sex Med*. 2017;14(10):1248-59. doi:10.1016/j.jsxm.2017.08.004.
26. Rodrigues-Machado N, Quintana MJ, Gomez-Gomez R, et al. Sexual function in women with breast cancer: an evidence map of observational studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):13976. doi:10.3390/ijerph192113976.
27. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, et al. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause*. 2013;20(2):162-8. doi:10.1097/gme.0b013e31826560da.
28. Kuehn R, Casaubon J, Raker C, et al. Sexual dysfunction in survivorship; the impact of menopause and endocrine therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(10):3159-3165. doi:10.1245/s10434-019-07552-z.

Поступила в редакцию 13.10.2022
 Прошла рецензирование 15.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*K.O. Kondrateva^{1,4}, T.Yu. Semiglazova^{1,2},
 B.S. Kasparov¹, A.A. Krutov¹, V.V. Semiglazov^{1,2},
 P.V. Krivorotko^{1,3}, V.F. Semiglazov^{1,2}*

Women's sexuality after breast cancer treatment

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, the Russian Federation,
²Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation,
³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation,
⁴Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, the Russian Federation

Introduction. The article presents the findings of research on changes in sexuality following breast cancer (BC) therapy. The aim of the study was to identify factors associated with changes in sexuality in women with BC.

Materials and methods. The study included 56 female with a mean age of 31.6±7.9 years who completed antitumor treatment for early-stage hormone-positive HER2-negative BC, stages I (57.1%) and II (42.8%).

The methods applied are the Body Image States Scale (BISS), the Personal Assessment of Intimacy in Relationships (PAIR), the Female Sexual Function Index (FSFI), the Asthenic State Scale (ASS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Assessment of Needs for Psychosexual Rehabilitation questionnaire. The group mean scale values were assessed.

Results. Physical symptoms such as pain during sex (FSFI, M=1,71,7±0.12), difficulty achieving orgasm (M=1±0.73) and sexual arousal (M=1,6±1,1), decreased sexual desire (M=1,7±0.12) and satisfaction with sex (M=1,3±0.29) played an important role in reducing overall sexual activity in the group of women under study (M=7±2.17). 64% of women showed negative feelings about body image and its association with sexual and emotional intimacy on the PAIR scale.

According to the multivariate analysis, two categories of factors have a negative impact on sexual functioning: physical, such as postoperative changes (HR 0.91; CI [0.22, 0.94]; $p < 0.05$), hormone therapy (hormone therapy (HR 0.96; CI [0.32, 0.98]; $p < 0.05$), fatigue (HR 0.27; CI [0.25, 0.81]; $p < 0.05$); socio-psychological, such as body image (HR 0.92; CI [0.16, 0.95]; $p < 0.05$), clinical symptoms of depression (HR 0.66; CI [0.31, 0.97]; $p < 0.05$), absence of a permanent partner (HR 0.94; CI [0.77, 0.99]; $p < 0.05$) and intimacy with a partner (HR 0.81; CI [0.74, 0.97]; $p < 0.05$).

Conclusion. Sexual health problems play a significant role in the process of recovery after breast cancer treatment and have an impact on the social and psychological adaptation of women, even several years after the treatment was discontinued.

Keywords: breast cancer, sexual functioning, sexuality

For citation: Kondrateva KO, Semiglazova TYu, Kasparov BS, Krutov AA, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF. Women's sexuality after breast cancer treatment. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):108-114. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-108-114

Сведения об авторах

Кондратьева Кристина Орхановна, канд. псих. наук, медицинский психолог отделения реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3987-1703>, cris.condratiewa@yandex.ru.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, док. мед. наук, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, tsemiglazova@mail.ru.

Семиглазов Владислав Владимирович, док. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, ssemiglazov@mail.ru.

Семиглазов Владимир Федорович, док. мед. наук, чл.-кор. РАН, проф., зав. научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, vsemiglazov@mail.ru.

Криворотко Петр Владимирович, док. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, dr.krivorotko@mail.ru.

Каспаров Борис Сергеевич, канд. мед. наук, зав. клинико-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, boriankasparov@mail.ru.

Крутов Антон Андреевич, зав. отделением реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4504-4974>, medikrar55@yandex.ru.

Kondrateva Kristina Orkhanovna, PhD (Psych.), Medical Psychologist, Department of rehabilitation, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, cris.condratiewa@yandex.ru. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3987-1703>.

Semiglazova Tatiana Yurevna, DSc (Med.), Head of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, tsemiglazova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

Semiglazov Vladislav Vladimirovich, DSc (Med.), Prof., Leading Researcher of the Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, ssemiglazov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

Semiglazov Vladimir Fedorovich, DSc (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Scientific Department, Chief Researcher of the Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, vsemiglazov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

Krivorotko Piotr Vladimirovich, DSc (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, dr.krivorotko@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

Kasparov Boris Sergeevich, PhD (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, boriankasparov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.

Krutov Anton Andreevich, Head of the Rehabilitation Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochnii, Saint-Petersburg, 174644, Russia, medikrar55@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4504-4974>.

Д.А. Алиев, Р.С. Исмаил-заде

Успехи детской онкологии в Азербайджане

Национальный Центр Онкологии, г. Баку

*«Ни один ребенок не должен умереть от рака» —
конечная цель Всемирной ассоциации детских онкологов (SIOP)*

Статья посвящается 10-летию открытия Детской клиники НЦО

В 2012 г. в Азербайджане на базе Национального онкологического центра открылось первое в стране отделение детской онкологии. В этой современной и хорошо оборудованной больнице есть все условия для обследования и лечения детей с онкопатологией. Многодисциплинарная команда (детские онкогематологи, химиотерапевты, хирурги и радиотерапевты, и др.) способна выполнить все необходимые диагностические исследования и провести надлежащее лечение больных в соответствии с международными протоколами.

С 2012 г. в отделении пролечено 1533 детей с различными онкологическими заболеваниями. Порученные результаты указывают на высокую эффективность современных методов лечения, позволяющих достигать высоких показателей выживаемости у онкопедиатрических больных.

Ключевые слова: дети, детская онкология, организация помощи в Азербайджане, развитие, достижения

Для цитирования: Алиев Д.А., Исмаилзаде Р.С. Успехи детской онкологии в Азербайджане. Вопросы онкологии. 2023;69(1): 115-120. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-115-120

Детская онкология в наши дни приобретает все большее значение и заслуживает особого внимания врачей любых специальностей, имеющих дело с детьми. Находясь на стыке разных дисциплин, детская онкология бурно развивается, и все новые высокие технологии в медицине и биологии, так или иначе, находят в ней применение.

В бывшем СССР первая монография, посвященная злокачественным новообразованиям в детском возрасте, была опубликована в 1953 г. [1]. Первое специализированное детское онкологическое отделение было открыто в январе 1962 г. под руководством Л.А. Дурнова на базе Морозовской больницы в Москве [2]. Спустя несколько лет в 1965 г. в Париже была учреждена Всемирная ассоциация детских онкологов (SIOP).

За прошедшие десятилетия детская онкология достигла существенных успехов, и в настоящее время около 80% детей со злокачественными новообразованиями могут быть излечены от основного заболевания при сохранении высокого качества жизни.

В Азербайджане детская онкология является самой молодой областью клинической дисциплины. Отделение детской онкологии стало функционировать в составе Национального центра онкологии (НЦО) Минздрава Азербайджанской Республики в 2012 г. Дети с солидными опухолями до 2012 г. лечились на базе непрофильных отделений различных учреждений г. Баку. К сожалению, нередко лечение ограничивалось хирургическими вмешательствами, а программная химиотерапия выполнялась только в отдельных случаях. Многие дети лечились за пределами нашей республики (Россия, Белоруссия, Турция, Израиль, Иран и др.).

После создания специализированной клиники детской онкологии в Азербайджане коллектив отделения достиг значительных успехов, о чем свидетельствуют полученные результаты лечения.

Детская онкологическая клиника НЦО включает в себя консультативно-поликлиническое, химиотерапевтические (№1 и №2), хирургическое, радиологическое отделения, отделение анестезиологии и реанимации, и операционный блок. Клиника обслуживает детей до 18 лет, в ее состав входят 80 коек. Для детей, находящихся на стационарном лечении, организовано обучение по школьной программе [3, 4].

Сегодня в Детской клинике НЦО работают 20 врачей и 40 медицинских сестер. Среди них есть врачи, имеющие ученые степени доктора и кандидата медицинских наук. Сотрудники клиники занимаются научной деятельностью, регулярно участвуют в международных конференциях, являются авторами научных работ. Международное сотрудничество осуществляется с онкологическими центрами Российской Федерации, Турции, США и др. Регулярно

проводятся стажировки врачей и медицинских сестер в клиниках Англии, Германии, Австрии и Турции.

В распоряжении отделения детской онкологии находится высокотехнологичная многопрофильная лабораторная база всего НЦО. На современном медико-техническом уровне проводится лучевая и радионуклидная диагностика. В том числе, в необходимом объеме выполняются исследования на магнитно-резонансном томографе (Siemens Magnetron Avato B17), компьютерном томографе (Toshiba Aquilion 16 slice), в кабинете рентгенологических методов исследования (цифровой рентгеновский аппарат с цифровой плоскостной детекторной системой Toshiba Winscore, Graphia), методы ультразвуковой диагностики осуществляются на современных аппаратах (USM Medison Sono Ace X8, ECG Medison Accuvix 10). С 2016 г. в НЦО начал функционировать ПЭТ-центр, который аккредитован в МАГАТЭ [4].

В клинике используются все основные методы противоопухолевой терапии: программная (протокольная) химиотерапия, хирургическое и лучевое лечение. При этом ядром терапевтического подхода, в большинстве случаев, является интенсивная программная химиотерапия. Следует особо отметить то, что внедрение в детскую онкологическую практику интенсивной программной химиотерапии позволило достигнуть заметного улучшения результатов лечения широкого круга злокачественных новообразований у детей.

В хирургическом отделении клиники выполняются основные типы онкологических операций, а также диагностические биопсии и различные инвазивные процедуры.

Лучевая терапия проводится согласно протоколам лечения: как важный компонент мультимодальной терапии и как самостоятельное лечение. В настоящее время кадровый и технический потенциал отделения позволяет осуществлять все современные методы радиотерапии (3D конформную, моделированную по интенсивности лучевую терапию, радиохимию и стереотаксическую лучевую терапию и др.) при злокачественных новообразованиях у детей. Технический потенциал центра составляют 7 линейных ускорителей компании VARIAN (США), брахитерапевтический аппарат с источником Ir192 (Gamma Med Plus HDR, США) и дистанционный гамма-терапевтический аппарат с источником Co60 (TERABALT, Чехия) [4].

За 10 лет с момента основания в отделении детской онкологии прошли лечение 1533 детей со злокачественными новообразованиями различных локализаций.

В нашей клинике применяются современные программы многокомпонентного лечения, принятые в ведущих клиниках мира.

Несмотря на то, что задача лечение детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) возложена на другую клинику (НИИ гематологии и трансфузиологии), в стенах Детской клиники НЦО впервые в республике (в 2012-2013 гг.) инициирована риск-адаптированная терапия детей с ОЛЛ, которая проводится после определения иммунофенотипа лейкозных клеток и их цитогенетического исследования согласно протоколам, ВФМ и МВ — 2008. В случаях развития угрожающего жизни синдрома острого лизиса опухоли (при лечении лимфом и острых лейкозов), впервые в республике успешно проведены сеансы раннего гемодиализа.

Современная терапия неходжкинских злокачественных лимфом (НХЛ) проводилась по программе ВФМ-2004 (Германия). Предварительные результаты свидетельствуют об увеличении выживаемости у этой категории больных детей до 72%.

Лимфома Ходжкина относится к злокачественным новообразованиям с относительно благоприятным прогнозом. Современные программы риск-адаптированной терапии, в которых интенсивность лекарственного и лучевого лечения в значительной степени определяются на основании метаболического ответа опухоли (по данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ) приводит к выздоровлению более 90% детей и характеризуется благоприятным профилем безопасности. Мы внедрили для лечения этой категории пациентов программу EuroNET NHL, а также протокола НИИ ДОГ — ЛХ — 2007 (Москва).

При опухолях головного мозга интенсивность и характер лечения определяется гистологической природой и степенью злокачественности опухоли. Для лечения этой категории больных используются протоколы LGG-2004 (SIOP), HIT-HGG-2007, HIT-2000, HIT-MET 2018 (Германия). Нами проанализированы результаты лечения больных медуллобластомой группы стандартного и высокого риска (всего 50 детей). Для статистической обработки результатов исследования и расчетов показателей использовали компьютерные программы электронных таблиц Microsoft Excel и стандартный пакет Statisticafor Windows v.15. Показатели выживаемости пациентов оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового теста. Общая и безрецидивная выживаемость всех детей (n=50) составила 74% ±7% и 63% ±8% соответственно (рис. 1). При этом, общая и безрецидивная выживаемость детей стандартной группы риска (33 ребенка) составила 85 %±9% (рис. 2) [5, 6].

Нейробластома — одна из наиболее частых опухолей у детей, которая занимает 4 место после острых лейкозов, опухолей ЦНС и злокачественных лимфом. В структуре онкологической заболеваемости нейробластома составляет 7-10% от общего числа злокачественных опухолей у детей, чаще встречается у пациентов раннего детского возраста. Лечение детей нейробластомой является весьма сложной задачей и, как правило, носит комплексный характер — существующие международные протоколы, требуют использования хирургического, лекарственного и лучевого лечения. В отделении детской онкологии НЦО лечение проводится согласно протоколам TPOG-NB 2009, TPOG-NB 2020 (Турция). Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость в группе больных нейробластомой, прошедших лечение в отделении детской онкологии (n=60), составила $50,6\pm 7\%$ и $40\pm 7\%$ соответственно (рис. 3). При этом, у детей стандартной группы риска бессобытийная выживаемость составила $59\pm 13\%$ (рис. 4) [7]. Полученные результаты являются обнадеживающими, принимая во внимание значительную распространенность заболевания у детей, вошедших в анализ (IV стадия определялась у 39 детей, что составляет $63,9\%$ всех больных). Для дальнейшего улучшения результатов лечения мы планируем более широкое использование молекулярно-генетических исследований опухоли (определение амплификации гена N-myc, изменений в хромосомах 1p36, 11q23.3).

Принимая во внимание высокую частоту экспрессии на клетках нейробластомы ганглиозида GD2, большой интерес вызывает препарат Динутуксимаб Бета, который представляет собой химерное моноклональное антитело (mAb) ch14.18, которое распознает ганглиозид GD2. Этот препарат может играть важную роль в лечении нейробластомы, как компонент иммунотерапии.

Нефробластома (опухоль Вильмса) составляет около 5-6% всех детских опухолей. Нейробластома является первой солидной опухолью у детей, которая оказалась чувствительной к системной химиотерапии, в частности, к дактиномицину. Farber еще в 60-ые годы использовал при нефробластоме дактиномицин в качестве адьювантного лечения.

В отделении детской онкологии НОЦ больные нефробластомой получают лечение согласно протоколу SIOPWT-2001, UMBRELLA 2018. Согласно протоколам детям проводится 4-6 недельная предоперационная химиотерапия при I-IV стадиях заболевания с последующим хирургическим лечением (нефрэктомия или резекция почки).

Нами проанализированы результаты лечения 59 детей с молатеральной нефробластомой. Общая и бессобытийная выживаемость составила $87\pm 5\%$ и $84\pm 5\%$ соответственно (рис. 5). Следует отметить у 33 ($55,9\%$) из 59 пролеченных детей определялась III-IV стадии заболевания. Существенно выше оказалась бессобытийная выживаемость при I-II стадиях нефробластомы — она составила $96\pm 4\%$ детей (рис. 6).

Злокачественные опухоли мягких тканей составляют около 5-7% от всех злокачественных новообразований у детей. Из различных гистологических вариантов сарком мягких тканей наиболее часто встречается рабдомиосаркома (РМС). Поэтому РМС является объектом кооперированного исследования на национальной и международной базе в Европе и Северной Америке.

В нашем отделении лечение детей с саркомами мягких тканей проводится по программе CWS-2007 (Германия), больных РМС — по протоколу European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG), RMS-2005. В зависимости от возраста, локализации, гистологической формы, стадии процесса больные с РМС распределяются на 8 групп. Кроме локальной терапии (хирургическое лечение и/или лучевая терапия) проводится химиотерапия, в среднем 9 курсов.

Пациенты с экстракраниальными герминоклеточными опухолями успешно лечатся по протоколу MAKEI-2005 (Германия) [8]. Предварительные результаты лечения свидетельствуют о высокой эффективности такого терапевтического подхода: 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе 26 больных экстракраниальными герминоклеточными опухолями составила $95\pm 4\%$ (рис. 7).

Лечение детей с опухолями костей (саркома Юинга и остеогенная саркома) также проводится по международным протоколам. Для лечения больных саркомой Юинга используется программа Euro Ewing 2012, при лечении остеогенной саркомы - протокол EUROAMOS 2005. При этом, хирургический этап лечения представляет собой органосохраняющие операции на конечностях с последующим эндопротезированием.

Назофарингеальные карциномы (НФК) относятся к редким опухолям детского возраста, но встречается чаще, чем другие эпителиальные злокачественные новообразования.

Нами проанализированы результаты лечения детей с далеко зашедшими НФК с 2012-2018 гг. Лечение проведено у 13 больных НЗК III-IV стадии, у одного больного определялось множественное поражение скелета. У всех детей лечение проводилось в соответствии с программой GPOHNPC-2003 (Германия). Общая и бессобытийная выживаемость в этой неблагоприятной группе больных составила 57% и 53% соответственно (рис. 8) [9].

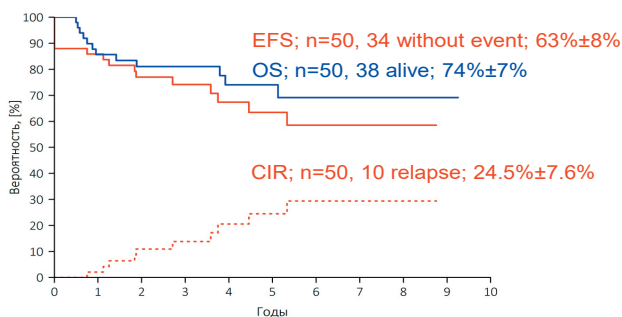


Рис. 1. Общая (OS) и бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей с медуллобластомой

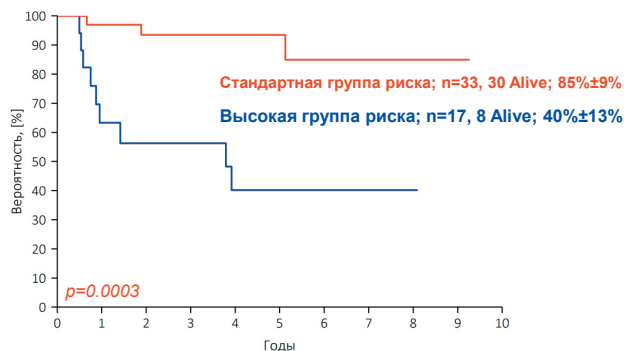


Рис. 2. Общая выживаемость (OS) детей в зависимости от группы риска

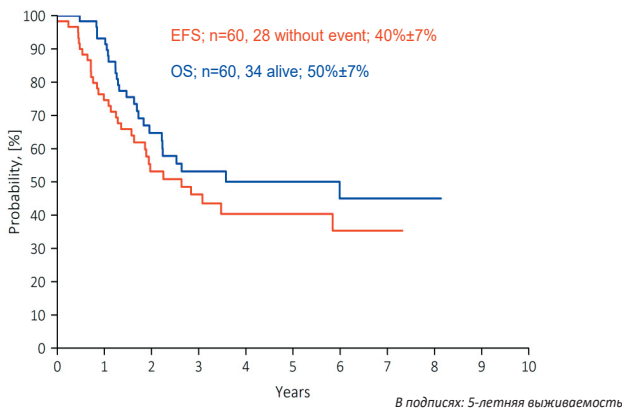


Рис. 3. Общая (OS) и бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей с нейробластомой

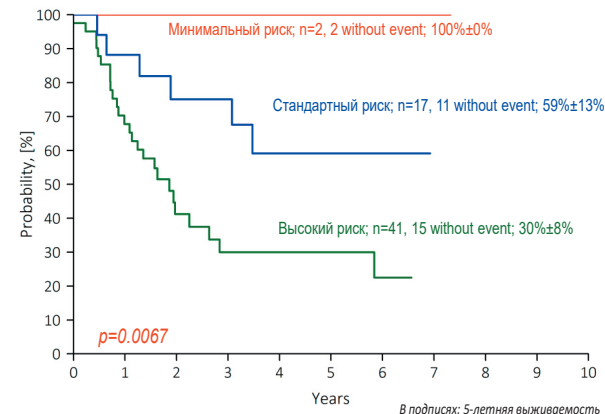


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость (EFS) больных в зависимости от групп риска

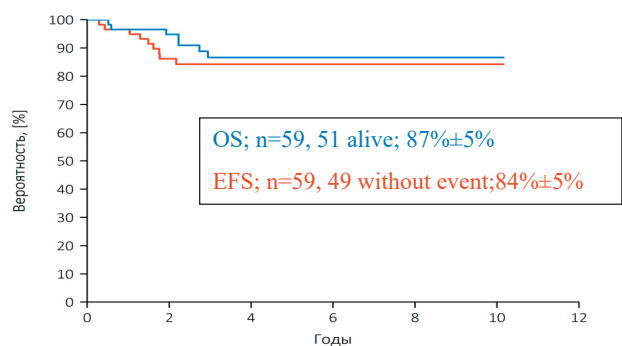


Рис. 5. Общая (OS) и бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей с нейробластомой

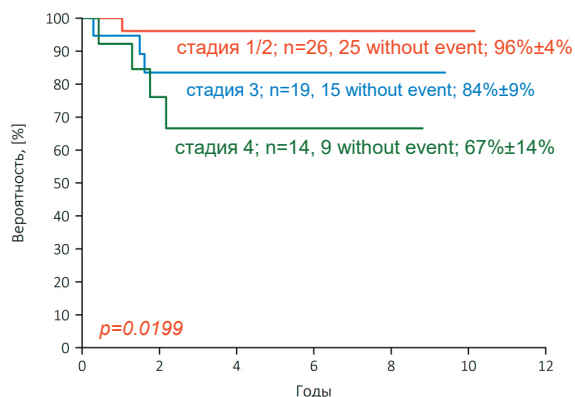


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей с нейробластомой в зависимости от стадии

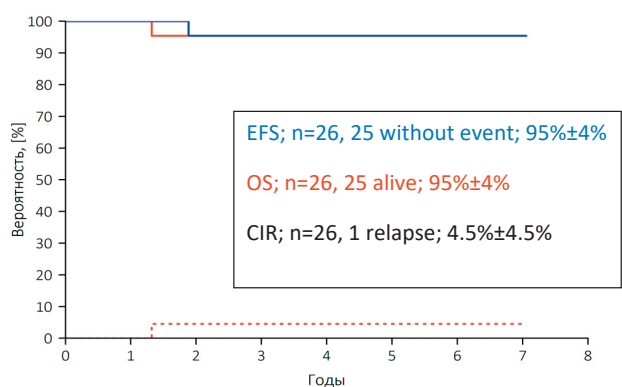


Рис. 7. Общая (OS) и бессобытийная (EFS) всех детей с ГКО гонадной локализаций

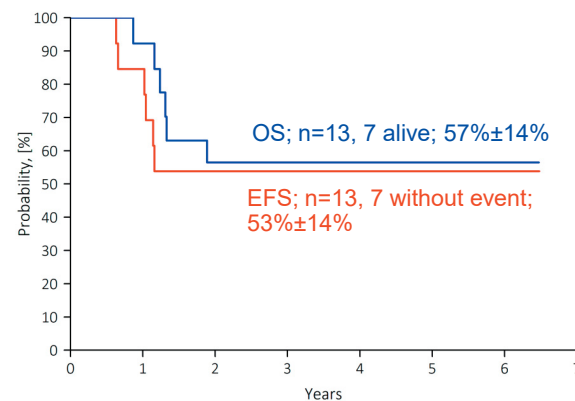


Рис. 8. Общая (OS) и бессобытийная (EFS) выживаемость детей с распространенными формами назофарингеальной карциномы у детей

Таким образом, полученные результаты лечения больных детей после открытия Детской клиники НЦО, где были внедрены современные терапевтические протоколы, убедительно свидетельствуют о значительном улучшении выживаемости пациентов. По некоторым нозологическим формам наши результаты лечения не уступают европейским данным.

В перспективе нам также остается организация детского канцер регистра. Целью организации детского канцер регистра является создание максимально верифицированной базы данных обо всех формах злокачественных новообразований у детей и подростков в Азербайджане для проведения эпидемиологических и клинических исследований на популяционном уровне. Задачами канцер регистра являются полная регистрация всех случаев злокачественных новообразований у детей и активное мониторинговое наблюдение за судьбой пациентов.

Вклад авторов

Алиев Д.А. — анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи;

Исмаил-заде Р.С. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москачева К.А. Злокачественные опухоли почек у детей. М.: Медгиз, 1953:112 [Moskachova KA. Malignant tumors of kidney in children. M: Medqiz, 1953:112 (In Russ.)].
2. История детской онкологии. Под ред. М.Ю. Рыкова, В.Г.Полякова. СПб. Типография Михаила Фурсова. 2015:208 [History of pediatric oncology. Rykov MYu, Polyakov VG, eds. St. Petersburg, Printing-office of Mikhail Fursov. 2015:208 (In Russ.)].
3. Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С. Детская онкология в пути. Азербайджанский Журнал Онкологии и Гематологии. 2013;2:3-6 [Aliyev JA, Ismail-zade RS. Pediatric Oncology on the way. Azerbaijan Journal of Oncology and Hematology. 2013;2:3-6 (In Russ.)].
4. Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С. Достижение и перспективы детской онкологии в Азербайджане. Азербайджанский Онкологический Журнал. 2016;2:70-72 [Aliyev JA, Ismail-zade RS. Achievements and perspectives of Pediatric Oncology in Azerbaijan. Azerbaijan Journal of Oncology. 2016;2:70-72 (In Russ.)].
5. Мамедова Н.А., Исмаил-заде Р.С., Алескерова Г.А. и др. Результаты лечения детей с медуллобластомой. Азербайджанский Онкологический Журнал. 2021;1:38-42 [Mamedova NA, Ismail-zade RS, Aleskerova GA et al. Results of medulloblastoma treatment in children. Azerbaijan Journal of Oncology. 2021;1:38-42 (In Russ.)].
6. Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С., Мамедова Н.А., Насирли А.А. Современное состояние лечения детей с медуллобластомой. Азербайджанский Онкологический Журнал. 2022;1:27-31 [Aliyev JA, Ismail-zade RS, Mamedova NA, Nasirli AA. Current states of treatment of children with medulloblastoma. Azerbaijan Journal of Oncology. 2022;1:27-31 (In Russ.)].
7. Алиев Д.А., Мамедов М.Г., Исмаил-заде Р.С. и др. Первый опыт лечения нейробластом у детей в Азербайджане. Азербайджанский Онкологический Журнал. 2020;2:4-9 [Aliyev JA, Mamedov MK, Ismail-zade RS. First experience of pediatric neuroblastoma treatment in Azerbaijan. Azerbaijan Journal of Oncology. 2020;2:4-9 (In Russ.)].
8. Алиев Д.А., Керимли А.А., Исмаил-заде Р.С. и др. Результаты лечения детей с герминоклеточными опухолями гонад. Азербайджанский Онкологический Журнал. — 2020;1:4-11 [Aliyev JA, Karimli AA, Ismail-zade RS et al. The treatment results of children with gonadal germ-cell tumors. Azerbaijan Journal of Oncology. 2020;1:4-11 (In Russ.)].
9. Алиев Д.А., Исмаил-заде Р.С., Халафова Л.П. и др. Лечение назофарингеальной карциномы у детей. Азербайджанский Онкологический Журнал. 2019;2:56-61 [Aliyev JA, Ismail-zade RS, Khalafiva LP et al. Results of nasopharyngeal carcinoma treatment in children. Azerbaijan Journal of Oncology. 2019;2:56-11 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 15.11.2022

Прошла рецензирование 12.12.2022

Принята в печать 22.12.2022

J.A. Aliyev, R.S. Ismail-zade

Achievements of pediatric oncology in Azerbaijan

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

In Azerbaijan, the first pediatric oncology department opened on the premises of the National Oncology Center in 2012. This modern and well-equipped hospital has all of the necessary facilities for examination and treatment of children with cancer. A multidisciplinary team (pediatric medical oncologists, surgeons, and radiotherapists) is capable of performing all necessary diagnostic workup and providing appropriate treatment, according to international protocols.

Since 2012, the department has treated 1533 children with various cancers. The results indicate that modern treatment methods are extremely effective in achieving high survival rates in pediatric oncology patients.

Key words: children, pediatric oncology, aid organization in Azerbaijan, development, achievement

For citation: Aliyev JA, Ismail-zade RS. Achievements of pediatric oncology in Azerbaijan. *Voprosy Onkologii*. 2023; 69(1):115-120. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-115-120

Сведение об авторах

Алиев Джамиль Азизович, академик НАН РА и РАМН, профессор, д-р мед. наук, генеральный директор НЦО Минздрава Азербайджанской Республики, AZ 1122, Баку, ул. г. Зардаби 317(79б), Национальный Центр Онкологии, internationalnoc@gmail.com.

Исмаил-заде Рейман Садыкович, д-р мед. наук, руководитель детским онкологическим отд. НЦО Минздрава Азербайджанской Республики, AZ 1122, Баку, ул. г. Зардаби, 317(79б), Национальный Центр Онкологии, reiman1955@mail.ru.

Aliev Jamil Azizovich, Academician of ANAS, DSc (Med.), Prof., Director General of National Center of Oncology, 317(79b) H. Zardabi St., Baku, AZ 1122, Azerbaijan, internationalnoc@gmail.com.

Ismail-zade Reiman Sadykovich, DSc (Med.), Head of Pediatric Oncology Dep of National Center of Oncology, 317(79b) H. Zardabi St., Baku, AZ 1122, Azerbaijan, reiman1955@mail.ru.

Н.А. Мухсинзода^{1,2}, С.Г. Умарова^{1,2}

Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан

¹ГУ «Республиканский онкологический научный центр», г. Душанбе, Таджикистан

²ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», г. Душанбе, Таджикистан

Введение. По экспертным прогнозам проекта GLOBOCAN, к 2050 г. ожидается рост заболеваемости раком шейки матки на 50%, что свидетельствует о необходимости коррекции стратегии активного его выявления и лечения на ранних стадиях. В связи с этим рекомендуется незамедлительное внедрение оптимизированных алгоритмов профилактики, активного скрининга и своевременного лечения данной патологии.

Цель исследования. Изучить эпидемиологию предраковых заболеваний по данным визуального скрининга рака шейки матки в пилотном исследовании в двух районах Республики Таджикистан.

Материалы и методы. Визуальный скрининг впервые был проведен в рамках пилотного исследования в двух районах Республики Таджикистан с численностью населения 608,7 тыс. человек. В целевую группу были включены здоровые женщины в возрасте 30-49 лет. Визуальным скринингом было охвачено 68,4 тыс. человек, охват составил 94,2%. В основу проведения скрининга был положен визуальный тест Шиллера с использованием раствора Люголя.

Результаты. В обоих районах были выявлены 164 случая цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Среди населения района Кушонийён показатель заболеваемости предраковой патологией рака шейки матки составил 30,6 на 100 тыс. женского населения, в районе Б. Гафуров – 71,2, совокупный показатель по обоим районам – 55,6. По данным скрининга частота заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в 8,2 раза превысила показатель заболеваемости раком шейки матки. Показатели учитывали по данным обрабатываемости статистическими методами до проведения скрининга.

Заключение. Первый пилотный проект по внедрению визуального скрининга в Республике Таджикистан продемонстрировал высокие показатели заболеваемости предра-

ковой патологией, значительно превышающие показатели заболеваемости раком шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о высоком потенциале методов активного выявления предраковых заболеваний шейки матки, направленных на оздоровление населения и снижение частоты заболеваемости раком шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, визуальный скрининг, заболеваемость женского населения предраковой патологией, рак шейки матки

Для цитирования: Мухсинзода Н.А., Умарова С.Г. Распространенность предраковых и раковых заболеваний по результатам визуального скрининга рака шейки матки в Республике Таджикистан. Вопросы онкологии. 2023;69(1):121-126. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126

Актуальность. Несмотря на достижения современной онкогинекологии, рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одной из основных причин инвалидности и летальности женщин от опухолевых заболеваний во всем мире [1, 2].

По прогнозам ВОЗ, в случаях если не будут предприняты превентивные меры, в мире за период с 2018 по 2030 гг. ежегодная регистрация новых случаев РШМ возрастет с 570 тыс. до 700 тыс., а смертность увеличится с 311 тыс. до 400 тыс. в год [3]. По прогнозам экспертов GLOBOCAN, к 2050 г. отмечается рост заболеваемости РШМ на 50%, что свидетельствует о необходимости коррекции стратегии активного его выявления и лечения на ранних стадиях.

Несмотря на то, что данная локализация доступна визуальному исследованию более чем у половины пациенток в Российской Федерации, РШМ выявляется в значительно распространенной и/или запущенной форме, что существенно влияет на тактику лечения и исходы заболевания [4, 5]. В связи с этим рекомендуется незамедлительное внедрение оптимизированных

стратегий по профилактике, активному скринингу и раннему лечению РШМ [6].

Онкоэпидемиологический анализ в Республике Таджикистан (РТ) показал, что за период с 2010 по 2020 гг. РШМ имел устойчивую тенденцию к росту. Ежегодная первичная заболеваемость РШМ составила 4,9-11,8 на 100 тыс. женского населения, показатель смертности – 50-93% от первичной заболеваемости. Пик по возрастной заболеваемости приходится на возрастную группу 45-54 г. Около 20% пациентов погибает в течение года после первичного выявления. Приведенные данные свидетельствуют о том, что система здравоохранения Таджикистана нуждается в новых подходах и взглядах на организацию скрининга с целью выявления предраковой патологии и РШМ на ранних стадиях заболевания [7].

Цель исследования – изучить эпидемиологию предраковых заболеваний по данным визуального скрининга РШМ в пилотном исследовании в двух районах Республики Таджикистан.

Материалы и методы

Для проведения исследования были отобраны 2 густонаселенных сельских района с высокими показателями заболеваемости РШМ:

- район Кушониён Хатлонской области;
- район Б. Гафуров Согдийской области.

В качестве контрольного района был отобран Пенджикентский район, где визуальный скрининг не был проведен.

Для проведения визуального теста были привлечены 150 учреждений первичной медико-санитарной помощи, из которых 54 (центры здоровья – 22, медицинские дома – 32) были из района Кушониён и 96 (центры здоровья – 46, медицинские дома – 50) – из района Б. Гафуров. В ходе исследования было охвачено население с общей численностью 608,7 тыс. человек, среди которых – 68,4 тыс. здоровых женщин целевой группы в возрасте 30-49 лет.

В проведении визуального скрининга приняли участие 570 медицинских работников, из которых 29 сотрудников были из района Кушониён (семейные врачи – 8, семейные медицинские сестры – 21). Из района Б. Гафуров участвовал 541 сотрудник (семейные врачи – 72, семейные медсестры – 469). Следует отметить, что обеспеченность кадрами семейной медицины в районе Кушониён была низкой и основную нагрузку по выполнению скрининга взяли на себя семейные медицинские сестры. Показатель нагрузки (количество населения на 1 медработника) был самый высокий в районе Кушониён – на 1 врача пришлось 29 712 прикрепленного населения, на 1 семейную медсестру – 11 319 человек. В районе Б. Гафуров эти же цифры составили на врача – 5152, а на медсестру – 791 соответ-

ственно. Таким образом, показатели нагрузки в районе Б. Гафуров были ниже в 2,2 для врачей и в 6,5 для медсестер, по сравнению с районом Кушониён.

В учреждениях первичной медико-санитарной помощи пилотных районов для семейных врачей и медицинских сестер были проведены теоретические и практические тренинги по специально разработанным модулям при технической поддержке спонсоров по развитию фонда по народонаселению (UNFPA) и японской организации по семейной медицине (Tokyo FM, HelloSmile).

Визуальный скрининг был проведен с соблюдением этики научных исследований, при получении информированного согласия на участие в данном исследовании у женщин целевых групп (заключение этического комитета Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РТ, протокол № 2 от 12 октября 2017 г.).

Для организации проведения визуального скрининга привлекались волонтеры и местные представители исполнительной власти, проводились коммуникационные мероприятия по повышению осведомленности населения и активного его участия.

В основу проведения скрининга был положен визуальный тест Шиллера с использованием раствора Люголя, который является эффективным и низко затратным, отличается простотой исполнения, в то же время являясь высокоинформативным и качественным. Дополнительное преимущество и уникальность визуального теста заключаются в том, что его способны выполнить семейные медицинские сестры, прошедшие краткосрочное обучение.

Для проведения визуального теста были использованы одноразовые наборы с влагалищными зеркалами, а для окрашивания влагалища и шейки матки был использован водный раствор Люголя. Тест считался положительным в случае, если вокруг маточного зева появлялись очаги неизменной окраски с четкими контурами. В случае появления очагов с неизменной окраской с нечеткими контурами, тест интерпретировался как сомнительный. Далее пациенты для уточнения диагноза направлялись в центры репродуктивного здоровья районного уровня для расширенной кольпоскопии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc., США). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок ($\pm m$) для количественных признаков. Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Уилкоксона и U-критерию Манна-Уитни, для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Для проведения организованного популяционного визуального скрининга среди женщин целевых групп в учреждения первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) были приглашены 43 874 женщин в районе Б. Гафуров и 28 700

Таблица 1. Демографические данные целевых районов по данным официальной статистики 2018 г.

Группа	Район	Численность населения (показатель по стране – 9,028,900)	Число женщин репродуктивного возраста	Число женщин в возрасте 30-49 лет
Основная	Кушониён	237 700	62,192 (26,2%)	28,700 (46,1%)
	Б. Гафуров	371 000	100,139 (27,0%)	43,874 (43,8%)
	Всего	608 700	162331(26,7%)	72574 (44,7%)
Контрольная	Пенджикент	293 500	79,560 (27,1%)	35,802 (45%)

женщин в районе Кушониён. Непосредственное участие в скрининге РШМ приняли 41 700 (95,1%) женщин в районе Б. Гафуров, и 26 691 (93%) женщин целевой группы в районе Кушониён. Общий охват целевых групп обоих районов составил 68 391 из 72 574, т.е. 94,2%. В результате комплексной постскрининговой диагностики были выявлены цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) и РШМ, данные о которых представлены в табл. 2.

В результате проведенного визуального скрининга было выявлено 164 случая ЦИН, из ко-

торых 35 (21,3%) пришлось на долю пациенток района Кушониён, остальные 78,7% были из района Б. Гафуров. Более низкий показатель выявляемости предраковой патологии зафиксирован в районе Кушониён, что было связано с низкой обеспеченностью кадрами семейной медицины. Показатель заболеваемости ЦИН в районе Кушониён достигал 30,6 на 100 тыс. женского населения, в районе Б. Гафуров – 71,2, совокупный показатель в обоих районах составил 55,6. В табл. 3 представлены данные о степени выраженности ЦИН при поражении шейки матки.

Таблица 2. Результаты выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки

Показатели	Основная группа		Обе группы	P
	район Кушониён	район Б. Гафуров		
Целевая группа, чел.	28700	43874	72574	<0,001
Охват	26691	41700	68391	<0,001
Охват в %	93%	95,1%	94,2%	<0,001
Кольпоскопия	635 (2,4%)	2323 (5,6%)	2958 (4,3%)	<0,001
Цитологическое исследование	478 (75,3%)	972 (41,8%)	1450 (49%)	<0,001
Гистологическое исследование	59 (9,3%)	270 (11,6%)	329 (11,1%)	>0,05
Дисплазия шейки матки: CIN1, CIN2, CIN3, cancer in situ	35/26691 (0,13%)	129/41700 (0,31%)	164/68391 (0,24%)	<0,001
Показатель на 100 тыс. жен. населения	30,6	71,2	55,6	<0,001
Рак шейки матки:	5/26691 (0,02%)	15/41700 (0,04%)	20	>0,05
Показатель на 100 тыс. жен. населения	4,4	8,3	6,8	>0,05
Выявляемость CIN	0,13%	0,3%	0,24%	<0,05
Выявляемость РШМ	0,02%	0,04%	0,03%	>0,05
Выявляемость CIN+РШМ по VIA/VILI	0,15%	0,34%	0,27%	>0,05

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между районами (по критерию χ^2); CIN – cervical intraepithelial neoplasia

Таблица 3. Распределение предраковой патологии среди женщин целевых районов

Показатели	район Кушониён	район Б. Гафуров	P
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN):	35/26691 (0,13%)	129/41700 (0,31%)	<0,001
- CIN1	29 (0,1%)	70 (0,17%)	>0,05
- CIN2	6 (0,02%)	18 (0,04%)	>0,05
- CIN3, cancer in situ	0 (0,00%)	41 (0,1%)	<0,001
ИТОГО (N=164)	35	129	<0,001

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между районами (по критерию χ^2)

Таблица 4. Распределение выявленных случаев РШМ в результате визуального скрининга

Показатели	район Кушониён	район Б. Гафуров	P
Рак шейки матки:	5/26691 (0,02%)	15/41700 (0,04%)	>0,05
I стадия	0 (0,0%)	4 (0,01%)	>0,05
II стадия	1 (0,004%)	5 (0,012%)	>0,05
III стадия	3 (0,011%)	5 (0,012%)	>0,05
IV стадия	1 (0,004%)	1 (0,002%)	>0,05
ИТОГО (N=20)	5	15	>0,05

Примечание. p – статистическая значимость различия показателей между районами (по критерию χ^2)

Таблица 5. Ведущие онкопатологии среди женского населения (абс. ч.) в исследуемых районах за 2015-2020 гг.

Кушониён					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
PMЖ (4) PTM (3) PШM (2)	PMЖ (7) PШM (6) PTM (3)	PMЖ (11) ГБ (6) PШM (5)	PШM (6) PЯ (3) PMЖ (2)	PШM (8) PTM (4) PMЖ (3)	PШM (6) PMЖ (4) PЯ (2)
Б. Гафуров					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
PMЖ (22) PШM (13) PЯ (12)	PMЖ (31) PШM (19) PЯ (10)	PMЖ (33) PШM (31) PTM (11)	PMЖ (35) PШM (15) PЯ (8)	PMЖ (26) PШM (20) PЯ (13)	PMЖ (35) PШM (20) PЯ (8)
Пенджикент					
2015	2016	2017	2018	2019	2020
PMЖ (7) PK (6) PШM (4)	PMЖ (13) PЯ (7) PШM (6)	PMЖ (13) PШM (11) PЯ (7)	PMЖ (5) PЖ (5) PШM (4)	PMЖ (11) PШM (8) PЖ (4)	PMЖ (8) PШM (2) PTM (2)

Примечание. PMЖ – рак молочной железы; PTM – рак тела матки; PЖ – рак желудка; ГБ – гемобластозы; PЯ – рак яичников; PK – рак кишечника

По данным скрининга в обоих целевых районах были выявлены 20 случаев PШM, из которых 5 среди населения района Кушониён и 15 – в районе Б. Гафуров, при этом показатели выявляемости составили 0,02% и 0,04% соответственно.

В районе Б. Гафуров у 15 участниц морфологически верифицирован PШM, из них cancer in situ – в 4 случаях, по 5 случаев пришлось на I-II стадии PШM (табл. 4). Все женщины с PШM были немедленно направлены в онкологические центры (г. Душанбе, г. Худжанд), где получили полноценное специализированное лечение.

В районе Кушониён выявлена 1 участница с PШM II стадии, 3 случая – III стадии и 1 случай – IV стадии.

В районе Кушониён ЦИН выявлялась в 7 раз чаще, чем PШM, а в районе Б. Гафуров – 8,8 раз, а совокупный показатель в 8,2 раза выше.

Также было установлено, что при самостоятельном обращении преобладали пациентки с более распространенными стадиями PШM, в отличие от больных, выявленных в результате скрининга. В нашем исследовании представлены комбинированные данные – случаи PШM, выявленные в результате скрининга в 2017-2018 гг. на фоне общих данных, которые легли в совокупную статистику вместе с данными, полученными в результате самообращений.

Как показано в табл. 5, PШM в динамике становится лидирующей патологией в сравнении с другими ведущими онкозаболеваниями в исследуемых районах.

Во всех исследуемых районах пик по возрастной заболеваемости приходится на 45-54 лет. Всплеск при регистрации новых случаев PШM отмечен в районах Кушониён и Б. Гафуров в 2017-2018 гг., что связано с проводимым в них визуальным скринингом. Динамика отражает вклад пилотного скрининга в ежегодные пока-

затели, собранные по данным обращаемости. Подобных изменений не зафиксировано в показателях контрольного района (г. Пенджикент), где скрининг не проводился.

Уровень заболеваемости PШM в исследуемых районах (2016 г.) различался почти в 2 раза: 5,4‰ в районе Б. Гафуров и 9,8‰ в районе Кушониён. В результате пилотного проекта показатели заболеваемости PШM в 2017 г. в районе Б. Гафуров значительно выросли, увеличив заболеваемость в целом по области, а в районе Кушониён отмечено снижение заболеваемости. Основными причинами, вероятно, являются недостаточная выявляемость, связанная с дефицитом кадров. Несмотря на обучение семейных медсестер в районе Кушониён, уровень положительных тестов был в 2 раза ниже по сравнению с районом Б. Гафуров, где все дома здоровья были укомплектованы акушерками.

Таким образом, проведение пилотного проекта по скринингу в Согдийской области оказало влияние на выявляемость и структуру показателей PШM: в 2017 г. отмечен рост заболеваемости PШM в районе Б. Гафурова с темпом прироста +63,2%, по области +19,7% против +4,0% в 2016 г. и +16,1% в 2015 г. Регистрация новых случаев в обоих районах, в которых проводилось исследование выросла практически в 2 раза по сравнению с предыдущими годами. Полученные результаты свидетельствуют, что скрининг позволяет не только выявить предраковые состояния, но и улучшить показатели выявляемости PШM с диагностикой заболевания на более ранних, потенциально излечимых стадиях.

Обсуждение

Для Республики Таджикистан внедрение визуального скрининга PШM является оптимальной финансово-приемлемой, эффективной

и доступной моделью. Частота предраковой патологии, выявленной у участниц, прошедших скрининг, составила 0,24%. Аналогичные результаты были получены и рядом других исследователей. Так по данным недавно проведенного исследования А.Ж. Сексембаевой (2022), при проведении скрининга среди 3 350 женщин в возрасте 30-70 лет, проживающих в Павлодарской области, у 3% из них были выявлены предраковые заболевания (101 случай) и РШМ (2 случая) [8]. Более высокий показатель выявляемости обусловлен широким охватом разных возрастных групп, по сравнению с нашим исследованием, который был ограничен включением женщин в возрасте 30-49 лет.

Данные настоящего исследования более близки к результатам, полученным О.В. Железиным и соавт. (2016), когда среди 1 792 276 обследованных женщин в период 2006-2015 гг. в условиях Нижегородского областного клинического онкодиспансера CIN I была выявлена у 3 761 (0,21%) обследованных, CIN II – в 1746 (0,1%) случаев, CIN III – у 1106 (0,06%) участниц [9]. Рак шейки матки среди обследованной когорты был диагностирован в 346 (0,02%) наблюдений.

Согласно данным нашего исследования, распространенность предраковой патологии составила 55,6 среди женщин всех возрастных групп. В публикации И.Н. Кононовой (2016) представлены результаты цитологического скрининга в г. Екатеринбурге – показано, что частота предраковой патологии за 15 лет (к 2014 г.) выросла с 44,4 до 86,42 на 100 тыс. женского населения в возрасте старше 14 лет [10]. При перерасчете на общее число женщин всех возрастных групп наши показатели сопоставимы с этими результатами.

Заключение

Проведенное исследование на достаточно обширном материале с несомненной статистической значимостью показало высокие потенциальные возможности визуального скрининга РШМ на примере первого пилотного проекта в Республике Таджикистан. Результаты исследования продемонстрировали, что ЦИН как предраковое поражение шейки матки является самостоятельной нозологической формой и должна быть внедрена в официальную медицинскую статистику для последующего распространения на национальный уровень. Анализ показателей заболеваемости предраковой патологией и РШМ выявил преимущества визуального скрининга и позволил сделать следующие выводы:

1. Частота предраковой патологии в Республике Таджикистан по данным пилотного скри-

нинга составляет 55,6 на 100 тыс. населения и превышает показатели заболеваемости РШМ в 8,2 раз.

2. Проведение скрининга позволило повысить выявляемость РШМ на 4,4 в районе Кушониён и на 8,3 в районе Б. Гафуров, вместе с данными обращаемости, составив 19,1 и 17,6 на 100 тыс. женского населения соответственно. Показатели в контрольном районе Пенджикент остались на прежнем уровне и составили 7,7 на 100 тыс. женского населения.

3. Среди женщин с РШМ, выявленных в результате скрининга соотношение операбельных и запущенных случаев было более благоприятным по сравнению с данными о степени распространения заболевания по данным обычной самостоятельной обращаемости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жунисова Д.А., Пак Л.А., Рымбаева А.С. Рак шейки матки. Эпидемиология и профилактика. Обзор литературы. Актуальные научные исследования в современном мире. 2021;12-1(80):85-92 [Zhunisova DA, Pak LA, Rymbaeva AS. Cervical cancer. Epidemiology and prevention. Literature review. Actual scientific research in the modern world. 2021;12-1(80):85-92 (In Russ.)].
2. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Canadian Cancer Statistics 2019 [Internet]. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019. Available at: cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.
3. Гебрейсус Т.А. Избавить мир от проблемы рака шейки матки. 24.09.2018. Нью-Йорк, США [электронный ресурс]. [Ghebreyesus TA. Help the world to eliminate cervical cancer. 2018 Sep 24. New York, (USA) [Internet] (In Russ.)]. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/2018/UNGA-cervical-cancer/ru>.
4. Татаринова Т.А., Косаговская И.И. Состояние и тенденции диагностики рака шейки матки в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(6):1547-1555 [Tatarinova TA, Kosagovskaya II. The condition and tendencies of cervical carcinoma diagnostic in the Russian Federation. Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine. 2021;29(6):1547-1555 (In Russ.)]. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-6-1547-1555.
5. Разработка национальных планов программ организованного скрининга на рак шейки матки в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Фонд ООН в области народонаселения. Региональный офис по странам Восточной Европы и Центральной Азии. Стамбул, Турция [Электронный ресурс]. 2021:68. [Roadmap to prepare national action plans for the implementation of organized cervical cancer screening programs in Eastern Europe and Central Asia [Internet]. UNFPA Regional Office for Eastern Europe and Central Asia. Istanbul (Turkey). 2021:68 (In Russ.)]. Available from: <https://eeca.unfpa.org/sites/default/files/pub->

pdf/Roadmap%20to%20Prepare%20NAPs%20for%20Organized%20Cervical%20Cancer%20Screening%20Programmes%20in%20EECA_RU.pdf.

6. Аминодова И.П., Васильева Т.П., Перминова Е.В., Касторская Е.С. Диагностика опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы в условиях модернизации системы здравоохранения: необходимость комплексного подхода. Медицинский алфавит. 2021;(19):23-29 [Aminodova IP, Vasilieva TP, Perminova EV, Kastor ES. Diagnosis of neoplastic diseases of reproductive system in context of healthcare system modernization: need for integrated approach. Medical alphabet. 2021;(19):23-29. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2021-19-23-29.
7. Абдугаффарова Н.А. Состояние заболеваемости раком шейки матки в Республике Таджикистан. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(2):69-77 [Abdugaffarova NA. Status of incidence of cervical cancer in the Republic of Tajikistan. Tumors of female reproductive system. 2022;18(2):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-93-101.
8. Сексембаева А.Ж. Анализ скринингового осмотра на раннее выявление рака шейки матки в Павлодарской области за 2021 год. Znanstvena Misel. 2022;63-1(63):31-33 [Seksembayeva AZh. Analysis of the cervical cancer screening in Pavlodar oblast in 2021. Znanstvena Misel. 2022;63-1(63):31-33 (In Russ.)].
9. Железин О.В., Сметанина С.В., Долгова С.В. Роль скрининга в оценке заболеваемости раком шейки матки. Медицинский альманах. 2016;2:122-123 [Zhelezin OV, Smetanina SV, Dolgova SV. The role of screening in assessing the incidence of cervical cancer. Medical Almanac. 2016;2:122-123 (In Russ.)].
10. Кононова И.Н., Ворошилина Е.С. Особенности местного иммунитета при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. Российский иммунологический журнал. 2014;8(17):809-811 [Kononova IN, Voroshilin EU. Peculiarities of local immune microenvironment in cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. Russian Journal of Immunology. 2014;8(17):809-811 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.09.2022
 Прошла рецензирование 16.10.2022
 Принята в печать 22.12.2022

N.A. Muhsinzoda^{1,2}, S.G. Umarova^{1,2}

Prevalence of precancerous lesions and cancers based on results of visual inspection of the cervix in the Republic of Tajikistan

¹Republican Cancer Research Center, Dushanbe, Tajikistan
²Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

Introduction. According to the GLOBOCAN estimates, by 2050 the incidence of cervical cancer is expected to increase by 50%, which shows the need to adjust the strategy of active detection and treatment in early stages. In this regard, the immediate implementation of optimized strategies for prevention, active screening and early treatment of cervical cancer is recommended.

Aim. To investigate the epidemiology of precancerous lesions based on data of a pilot visual cervical cancer screening study in two districts of the Republic of Tajikistan. **Materials and methods.** Visual screening was conducted for the first time in a pilot study in two districts of the Republic of Tajikistan with a population of 608,700. The target group included healthy women aged 30-49. A total of 68,400 people underwent visual examinations, representing a 94.2% coverage rate. The screening was based on a Schiller test, with visual inspection of cervix after applying Lugol's Iodine.

Results. In both districts, 164 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were identified. Among the population of the Kushoniyon district, the incidence rate of precancerous conditions of the cervix was 30.6 per 100,000 of the female population, in the B. Gafurov district - 71.2, with an overall incidence of 55.6 for both the districts. According to the screening data, the CIN incidence was 8.2 times higher than the incidence of cervical cancer. Prior to the screening, statistical methods were used to calculate the indicators according to the treatment demand indicator (TDI).

Conclusion. The first pilot project on introduction of visual screening in the Republic of Tajikistan has shown high incidence rates of precancerous lesions which significantly exceed the incidence of cervical cancer. The findings suggest a high potential for active detection of precancerous cervical lesions aimed at improving public health and reducing the incidence of cervical cancer.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, visual screening, incidence of precancerous lesions in the female population, cervical cancer

For citation: Muhsinzoda NA, Umarova SG. Prevalence of precancerous lesions and cancers based on results of visual inspection of the cervix in the Republic of Tajikistan. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):121-126. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-121-126

Сведения об авторах

Muhsinzoda Nilufar Abdulkakhhorovna, врач-онкогинеколог, отделение репродуктологии, Республиканский онкологический научный центр, 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Абуали Сино, 58; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru.

Umarova Saïda Gayratovna, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и лучевой диагностики, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино», 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Абуали Сино, 58; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5795-7503>, saida.umarova@bk.ru.

Muhsinzoda Nilufar Abdulkakhhorovna, MD, Gynecologic Oncologist, Dept. of Reproduction, Republican Cancer Research Center, 58 Abuali Sino st., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734025, Nilufar.Abdugaffarova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-9091>

Umarova Saïda Gayratovna, MD, DSc (Med.), Prof. of the Dept. of Oncology, Radiology and Radiotherapy of the Avicenna Tajik State Medical University, 58 Abuali Sino st., Dushanbe, Republic of Tajikistan, 734025, saida.umarova@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5795-7503>.

Д.И. Смык¹, И.А. Гулидов¹, К.Б. Гордон^{1,5}, О.Г. Лепилина¹, Т.С. Макеенкова¹,
М.А. Татаренко², С.А. Иванов^{1,5}, А.Д. Каприн^{3,4,5}

Повторное облучение локального рецидива рака полости носа с применением протонной терапии

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

²ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск,

³МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва,

⁴ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Локальный рецидив после первичной лучевой терапии опухолей полости носа возникает у 18-40% пациентов в первые 5 лет от момента окончания лечения. Основным методом лечения рецидивов – хирургический, но в ситуации, когда хирургическое лечение по каким-то причинам провести невозможно, методами выбора остаются химио- и/или лучевая терапия. Применение химиотерапии в качестве единственного метода лечения не всегда позволяет достичь приемлемых результатов, так как ответ на терапию возникает менее чем в 40 % случаев, а медиана выживаемости не превышает года. Радикальные дозы первичного лечения практически не оставляют резерва толерантности окружающих здоровых тканей, что выражается в повышении вероятности развития поздних лучевых осложнений и, как следствие, ухудшении результатов лечения и снижении качества жизни пациентов. Протонная терапия за счет особенностей распределения дозы позволяет уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани, что потенциально должно привести к снижению количества ранних и поздних лучевых осложнений, а также улучшить переносимость лечения. В работе приведен собственный опыт применения протонной терапии в качестве методики повторного облучения у пациентки с рецидивом опухоли полости носа, развившемся спустя шесть лет после первичного лечения. Данным примером мы показали, что курс протонной терапии может быть успешно реализован в качестве метода повторного лечения у пациентов с рецидивами опухолей полости носа, одной из наиболее сложных локализаций с точки зрения дозиметрического планирования в лучевой терапии.

Ключевые слова: повторное облучение, рецидивы опухолей головы и шеи, опухоли полости носа, протонная терапия

Для цитирования: Смык Д.И., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Лепилина О.Г., Макеенкова Т.С., Татаренко М.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторное облучение локального рецидива рака полости носа с применением протонной терапии. Вопросы онкологии. 2023;69(1):127-134. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-127-134

Введение

Опухоли полости носа представляют собой разнородную по гистологическому строению группу новообразований, которая составляет 3-5% от всех опухолей головы и шеи (ОГШ) [1]. Лучевая терапия (ЛТ) является важным компонентом лечения данных опухолей и применяется как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированной или комплексной терапии [2, 3]. Локальный рецидив после первичного лечения возникает у 18-40% пациентов в первые 5 лет от момента окончания лечения первичной опухоли и является основной причиной смертности при данных новообразованиях [4, 5]. Основным методом лечения рецидивов – хирургический, лучевая терапия в данной ситуации, согласно текущим рекомендациям, применяется как часть комбинированного подхода.

В ситуации, когда хирургическое лечение по каким-то причинам провести невозможно (большой объем рецидива, распространенность на окружающие ткани, сложность анатомического доступа, сопутствующая патология, отказ от операции), методами выбора остаются химио- и лучевая терапия [2, 3]. Применение химиотерапии в качестве единственного метода лечения не всегда позволяет достичь приемлемых результатов, так как ответ на лечение возникает менее чем в 40 % случаев, а медиана выживаемости не превышает 9 мес [6]. В этой связи все большее распространение получает повторная лучевая терапия.

Повторное облучение доказало свою эффективность, позволяя достичь приемлемого уровня локального контроля, что нашло отражение во включении ЛТ в клинические рекомендации в качестве опции лечения рецидивных ОГШ. Однако по данным некоторых исследований, частота развития поздних лучевых реакций может достигать 50-60%, в том числе и при применении высокомодулированных методик (IMRT/VMAT), а использование гипофракционной стереотаксической лучевой терапии, несмотря на свою эффективность, нередко сопровождается разрывом сонной артерии (до 8,4%), что может приводить в том числе и к летальным исходам [2, 3, 7, 8, 9].

Протонная терапия за счет особенностей распределения дозы, сопровождается уменьшением нагрузки на окружающие здоровые ткани, что позволяет надеяться на снижение количества поздних лучевых осложнений и улучшение переносимости лечения. Подтверждение этому уже прослеживается в зарубежных и наших собственных работах: по данным нескольких исследований, частота возникновения лучевых осложнений 3 степени и выше после повторного облучения протонами не превышает 20%, а после повторного курса фотонной терапии, как было сказано ранее, может достигать 60% [10, 11, 12, 13].

В качестве примера мы приводим собственный опыт применения протонной терапии в качестве опции повторного облучения у пациентки с рецидивом опухоли полости носа. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета (протокол № 505 от 19.08.2020) и информированное согласие пациентки.

Клинический случай

Пациентка С., 1979 г. рождения. В 2015 г. по месту жительства в связи с жалобами на заложенность носа, дискомфорт в носу наблюдалась у оториноларинголога, при осмотре было визуализировано новообразование, произведена биопсия, морфологическая картина соответствовала плоскоклеточному неороговевающему раку. Установлен диагноз: С30.0 Рак полости носа сT1N0M0, I ст. В этом же году пациентке было

выполнено хирургическое удаление образования, после чего она находилась под динамическим наблюдением.

В ноябре 2017 г. у пациентки на 25 нед беременности отмечено появление жалоб на заложенность носа, дискомфорт. Осмотрена оториноларингологом, произведена биопсия образования полости носа справа – выявлен рецидив рака полости носа. На 31-32 нед беременности пациентке выполнено досрочное родоразрешение. С декабря 2017 г. по январь 2018 г. в онкологическом диспансере по месту жительства проведен самостоятельный курс лучевой терапии методикой VMAT. Суммарная очаговая доза на первичную опухоль составила 70 Гр, на зоны риска 54 Гр. План лучевой терапии, нагрузки на органы риска представлены на рис. 1, табл. 1.

В дальнейшем пациентка находилась под динамическим наблюдением, по данным инструментальных обследований отмечался полный ответ опухоли на проведенное лечение.

В ноябре 2020 г. по результатам контрольной компьютерной томографии (КТ) придаточных пазух носа в полости носа визуализировано мягкотканное образование размерами 50x27 мм, распространяющееся в полость правой верхнечелюстной пазухи, ячейки решетчатой кости, лобную пазуху, с деструкцией костной и хрящевой частей носовой перегородки, медиальной стенки правой верхне-челюстной пазухи. Учитывая размеры образования и прорастание в окружающие структуры проведение хирургического лечения было нецелесообразно. Решением консилиума пациентка направлена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба для решения вопроса о возможности проведения протонной терапии.

Пациентка в январе 2021 г. консультирована радиотерапевтом МРНЦ им. А.Ф. Цыба, проведено дообследование:

1. МРТ головы с внутривенным контрастированием от 19.01.2021 (рис. 2): в полости носа определяется образование с признаками ограничения диффузии, неоднородным накоплением контрастного вещества размерами 42x32x55 мм.

2. ПЭТ/КТ с ¹⁸ФДГ от 17.01.2021 (рис. 3): в полости носа визуализируется мягкотканное образование размерами 50x27x34 мм с гиперметаболизмом ФДГ (SUV_{max}=16,45).

Таблица 1. Нагрузки на органы риска при первичной лучевой терапии

Структура	Объем, см3	Максимальная доза, Гр	Средняя доза, Гр
Ствол мозга	38,4	27,1	16,1
Правый зрительный нерв	0,8	34,9	27,5
Левый зрительный нерв	0,4	29,2	25,1
Спинальный мозг	28,3	27,2	18,2

На основании данных дообследования принято решение о проведении повторного курса протонной терапии. С 02.2021 по 03.2021 пациентке проведен повторный курс протонной терапии на комплексе протонной терапии «Прометеус» со следующими параметрами:

1. Фиксация: индивидуальная термопластическая маска, подголовник.

2. Контроль положения пациента с помощью порталных снимков.

3. Объемы облучения и дозы: РОД 2 изоГр до СОД 50 изоГр на область образования с отступом в 5 мм на клиническое распространение (СТV) с последовательным бустом в РОД 2 изоГр до СОД 60 изоГр на остаточную опухоль. Отступ на подвижность мишени в обоих случаях составил 3 мм.

4. Верификационная томограмма на дозе 40 изоГр для адаптации контуров к возможному изменению анатомии опухоли.

5. Определение доз на органы риска проводилось по следующей формуле:

$$D_2 = D_{\text{QUANTEC}} - D_1 + D_1 * (0,25 * 2),$$

где D_2 – доза повторного облучения, D_{QUANTEC} – доза в соответствии с рекомендациями QUANTEC [14], D_1 – доза первичного облучения, 0,25 – коэффициент восстановления толерантности здоровых тканей (используется при

расчете на основании литературных данных [15]), 2 – количество лет, прошедших с первичной лучевой терапии.

Предписанные для повторного облучения дозы описаны в табл. 2. Дозы для второго курса представлены в виде изоэффективной дозы (изоГр) с учетом поправки на коэффициент ОБЭ 1,1, принятой для протонной терапии.

План первого этапа лечения до СОД 50 изоГр, нагрузки на органы риска, гистограмма доза-объем представлены на рис. 4, 5, табл. 3.

При дозе в 40 изоГр пациентке выполнена верификационная компьютерная томограмма (рис. 6), отмечено уменьшение объема опухоли на 40%, снижение воспаления в правой верхне-челюстной пазухе, появление воспаления в левой верхне-челюстной пазухе, в связи с чем было выполнено переоконтурирование мишени, перепланирование для второго этапа лечения (рис. 7, 8, табл. 4).

Суммарные нагрузки на критически важные органы риска (ствол мозга, зрительные нервы, хиазма) превышены не были. За время лечения у пациентки отмечались следующие лучевые реакции: эпидермит II степени, повышенная слезоточивость, кератит II степени. Проводилась сопроводительная терапия в соответствии со стандартными протоколами, симптомы купировались, перерывов в лечении не возникло.

Таблица 2. Расчет доз для повторного облучения

Структура	Доза от первого курса, Гр	Доза для второго курса, изоГр
Ствол мозга	27,1	49,1
Правый зрительный нерв	34,9	43,3
Левый зрительный нерв	29,2	48,5
Спинальный мозг	27,2	43,5

Таблица 3. Нагрузки на органы риска и PTV на первом этапе лечения

Структура	Минимальная доза, Гр	Максимальная доза, Гр	Средняя доза, Гр
Brain	0	48,89	1,25
Brain stem	0	0,63	0
Center BS	0	0	0
Visual nerve R	3,31	37,9	29,94
Visual nerve L	6,53	37,91	26,91
Hiasma	0,1	14,69	2,58
Lens R	29,1	34,59	31,84
Lens L	26,0	33,04	30,03
Cochlea R	0,00	0,01	0,00
Cochlea L	0,00	0,02	0,01
Rt Eye	16,86	42,99	30,74
Lt Eye	13,92	42,88	28,33
Joint R	0,24	8,76	4,19
Joint L	0,11	8,45	3,36
PTV_50	0,00	50,01	45,31

Таблица 4. Нагрузки на органы риска и PTV на втором этапе лечения

Структура	Минимальная доза, Гр	Максимальная доза, Гр	Средняя доза, Гр
Brain	0	9,5	0
Brain stem	0	0,01	0
Center BS	0	0	0
Visual nerve R	0,01	4,9	1,62
Visual nerve L	0,01	2,74	1,04
Hiasma	0	0,14	0,01
Lens R	2,65	3,62	3,02
Lens L	3,42	4,47	3,84
Cochlea R	0	0	0
Cochlea L	0	0	0
Rt Eye	1,31	8,72	3,41
Lt Eye	1,57	7,92	3,46
Joint R	0	0	0
Joint L	0	0	0
PTV_2	7,48	9,93	9,05

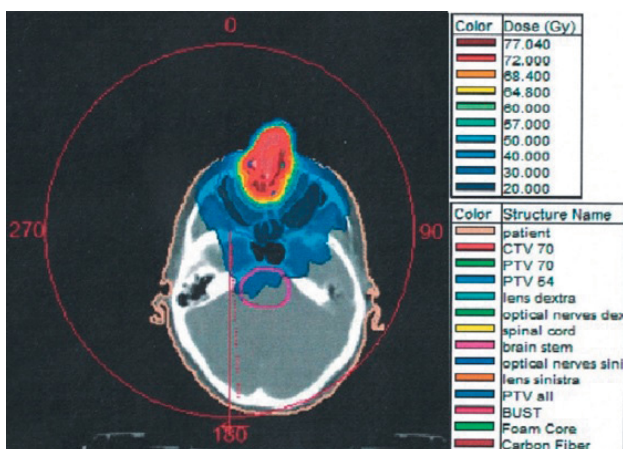


Рис. 1. План первичной лучевой терапии

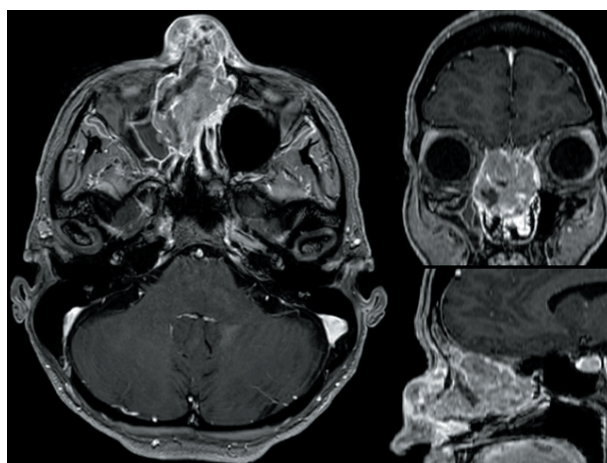


Рис. 2. МРТ до начала повторного курса протонной терапии

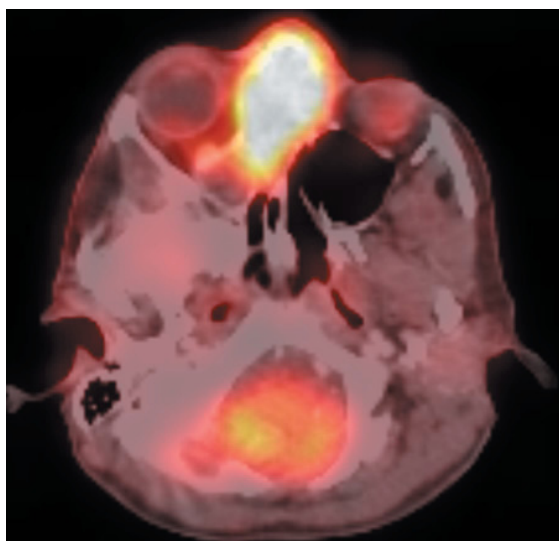


Рис. 3. ПЭТ-КТ до начала повторного курса лучевой терапии

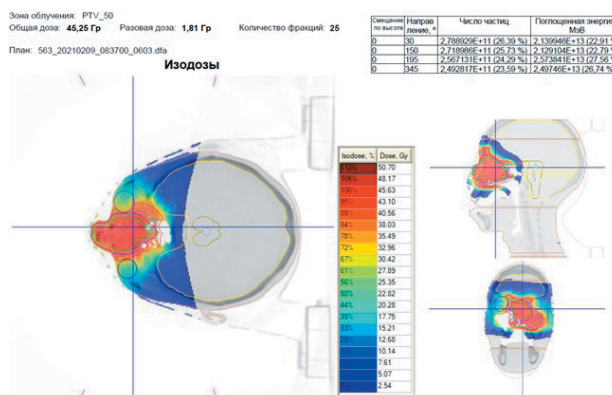


Рис. 4. План первого этапа повторного курса протонной терапии



Рис. 5. Гистограмма доза-объем первого этапа повторного курса протонной терапии

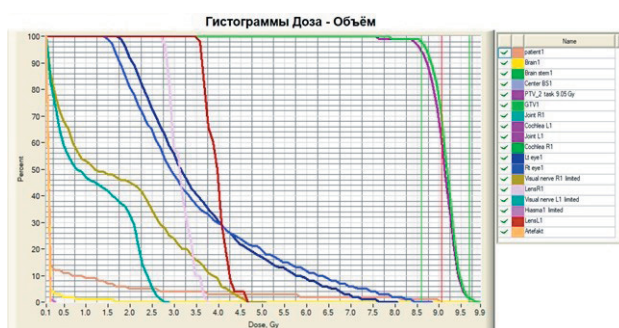


Рис. 8. Гистограмма доза-объем первого этапа повторного курса протонной терапии

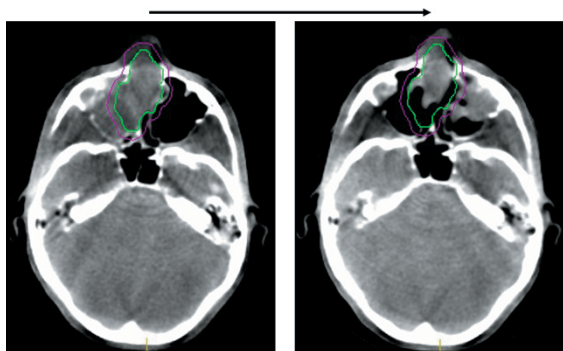


Рис. 6. Изменение анатомии опухоли на дозе 40 изГр. Зеленым – контур опухоли до начала лечения. Фиолетовым – пятимиллиметровый отступ на клиническое распространение вокруг опухоли

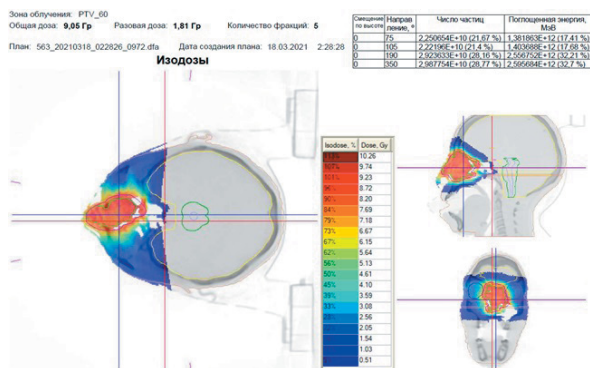


Рис. 7. План второго этапа повторного курса протонной терапии

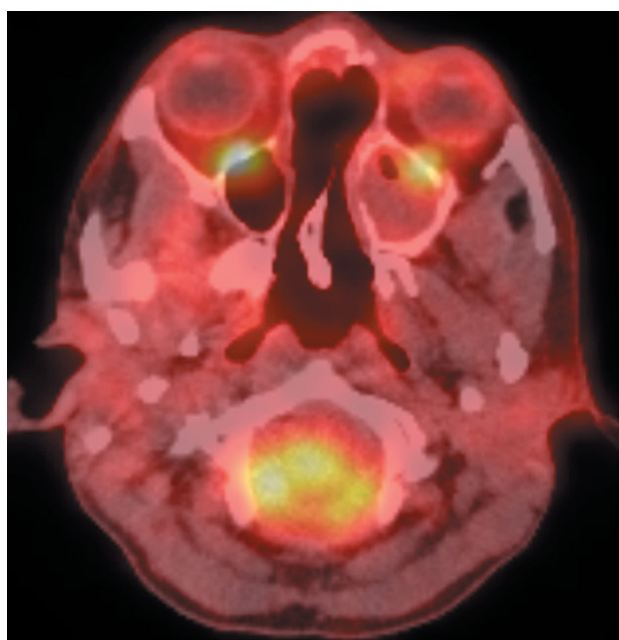


Рис. 9. Контроль ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ (16.06.2022)

По данным первых контрольных обследований (ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ от 21.06.2021) у пациентки был отмечен частичный ответ на проведенное лечение: размеры образования 25x25x28 мм, SUV 1,58. В октябре 2021 г. у пациентки диагностирован метастаз в правой околоушной железе, заподозрены метастазы в подчелюстных лимфатических узлах, по поводу чего 01.10.2021 выполнена резекция железы с биопсией подчелюстного лимфатического узла. По данным морфологического исследования подтвержден метастаз в подчелюстном лимфатическом узле. С ноября по декабрь 2021 г. по решению консилиума пациентке проведен послеоперационный курс лучевой терапии методикой VMAT на область слюнной железы справа, пораженных лимфатических узлов в РОД 2,4 Гр до СОД 62,4 Гр.

Лечение перенесла удовлетворительно. Методика VMAT применялась в связи с периодическим техническим обслуживанием комплекса протонной терапии «Прометеус», что, к сожалению, не позволило провести курс протонной терапии.

По данным контрольного обследования (ПЭТ-КТ с ¹⁸ФДГ от 16.06.2022, рис. 9) у пациентки отмечен полный ответ на ранее проведенные второй и третий курс лучевой терапии без признаков локального и отдаленного прогрессирования.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует возможности протонной терапии как метода повторного облучения у пациентов с рецидивами

полости носа, одной из наиболее сложных для дозиметрического планирования локализаций.

Протонная терапия позволила подвести радикальную дозу без превышения нагрузок на критически важные органы риска. Необходимо дальнейшее исследование данного метода, в том числе и в рамках рандомизированных исследований с применением химиотерапии для достижения лучших показателей выживаемости и локального контроля.

Вклад авторов

Смык Даниил Игоревич – обработка клинического материала и написание статьи для оформления клинического случая.

Гулидов Игорь Александрович – доработка, исправление статьи, окончательное утверждение для публикации.

Гордон Константин Борисович – доработка, исправление статьи перед публикацией.

Лепилина Ольга Геннадьевна – доработка, исправление статьи перед публикацией.

Макеенкова Татьяна Сергеевна – обработка клинического материала.

Татаренко Марина Андреевна – обработка клинического материала.

Иванов Сергей Анатольевич – окончательное утверждение статьи для публикации.

Каприн Андрей Дмитриевич – окончательное утверждение статьи для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

При финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук. Соглашение 075-15-2022-695 от 05.05.22.

Financing: with the financial support of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists - candidates of science and doctors of science Agreement 075-15-2022-695 dated 05.05.22.

ЛИТЕРАТУРА

- Cardesa A, Alos L, Nadal A, et al. Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Pathology of the Head and Neck. 2017;49-127. doi: 10.1007/978-3-662-49672-5_2.
- Мудунов А.М., Чойнзонов Е.Л., Решетов И.В. и др. Рак ротоглотки: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Москва, 2020;62 [Mudunov AM, Choinzonov EL, Reshetov IV, et al. Clinical recommendations: Cancer of nasal cavity and paranasal sinuses. Association of Oncologists of Russia [Internet]. Moscow, 2020;62 (in Russ).]. Available from: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_rotoglotki.pdf.
- Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines@ insights: head and neck cancers, version 1.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(3):224-234. doi:10.6004/JNCCN.2022.0016.
- Kim SA, Chung YS, Lee BJ. Recurrence patterns of sinonasal cancers after a 5-year disease-free period. Laryngoscope. 2019;129(11):2451-2457. doi:10.1002/lary.27866.
- Scurry WC Jr, Goldenberg D, Chee MY, et al. Regional recurrence of squamous cell carcinoma of the nasal cavity: a systematic review and meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;133(8):796-800. doi:10.1001/archotol.133.8.796.
- Wong SJ, Machtay M, Li Y. Locally recurrent, previously irradiated head and neck cancer: concurrent re-irradiation and chemotherapy, or chemotherapy alone? J.Clin.Oncol. 2006;24(17):2653-8. doi:10.1200/JCO.2005.05.3850.
- Svajdova M, Dubinsky P, Kazda T. Radical external beam re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer: Critical review. Head Neck. 2021;43(1):354-366. doi:10.1002/hed.26485.
- Kong L, Wang L, Shen C, et al. Salvage intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally recurrent nasopharyngeal cancer after definitive IMRT: A Novel Scenario of the Modern Era. Sci Rep. 2016;6:32883. doi:10.1038/srep32883.
- Yamazaki H, Ogita M, Kodani N, et al. Frequency, outcome and prognostic factors of carotid blowout syndrome after hypofractionated re-irradiation of head and neck cancer using CyberKnife: A multi-institutional study. Radiother. Oncol. 2013;107:305-309. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.005.
- Shuja M, Routman DM, Foote RL, et al. Clinical outcomes after re-irradiation in recurrent head and neck cancers treated with intensity modulated proton and photon therapies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;105(1):E382-3. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.1644.
- Phan J, Sio TT, Nguyen TP, et al. Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(1):30-41. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.053.
- McDonald MW, Zolali-Meybodi O, Lehnert SJ, et al. Reirradiation of recurrent and second primary head and neck cancer with proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;96(4):808-819. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.07.037.
- Gordon K, Gulidov I, Semenov A, et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent head and neck cancers. Rep Pract Oncol Radiother. 2021 ;26(2):203-210. doi:10.21203/rs.3.rs-45989/v1.
- Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76 (3):S3-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
- Ang KK, Price RE, Stephens LC, et al. The tolerance of the primate spinal cord to re-irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;25(3):459-464. doi:10.1016/0360-3016(93)90067-6.

Поступила в редакцию 05.11.2022
Прошла рецензирование 07.12.2022
Принята в печать 22.12.2022.

*D.I. Smyk¹, I.A. Gulidov¹, K.B. Gordon^{1,5},
O.G. Lepilina¹, T.S. Makeenkova¹, M.A. Tatarenko²,
S.A. Ivanov^{1,5}, A.D. Kaprin^{3,4,5}*

Reirradiation using proton therapy for the local recurrence of nasal cavity cancer

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, the Russian Federation,

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, the Russian Federation,

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Moscow, the Russian Federation,

⁴National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, the Russian Federation,

⁵The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

Local recurrence after primary radiotherapy (RT) of nasal cavity tumors occurs in 18-40% of patients within the first 5 years after treatment. The primary treatment for recurrence is surgery, but in situations where surgery for some reason is not possible, chemotherapy and/or radiotherapy can be used.

Chemotherapy as the only treatment does not always produces satisfactory results, as the response to therapy occurs in less than 40% of cases and the median survival rate is less than one year. After high radiation doses in primary treatment surrounding healthy tissues have very low or almost no tolerance left. As a result, complication of radiation therapy can become more frequent and it can lead to worse treatment outcomes and a reduction in the quality of life of patients. The unique depth-dose distribution of proton therapy allows to minimize damage to healthy tissues. This could potentially reduce the number of early and late radiation complications and improve tolerability. This article describes our own experience of using proton therapy as a reirradiation technique in a patient with a recurrent nasal tumor that developed six years after the primary treatment. This example shows that proton therapy can be successfully applied as a retreatment option in patients with recurrent nasal cavity tumors, which is one of the most challenging sites for radiation treatment planning.

Keywords: reirradiation, recurrent head and neck cancer, nasal cavity cancer, proton therapy

For citation: Smyk DI, Gulidov IA, Gordon KB, Lepilina OG, Makeenkova TS, Tatarenko MA, Ivanov SA, Kaprin AD. Reirradiation using proton therapy for the local recurrence of nasal cavity cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1): 127-134. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-127-134

Сведения об авторах

**Смык Даниил Игоревич*, мл. науч. сотр. отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-662X>, SPIN-код 8580-4365, 40klg40@gmail.com.

Гулидов Игорь Александрович, д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. отделом лучевой терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, SPIN-код 2492-5581, iagulidov@mrrc.obninsk.ru.

Гордон Константин Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, SPIN-код 2492-5581, gordon@mrrc.obninsk.ru.

Лепилина Ольга Геннадьевна, науч. сотр. отделения клинической дозиметрии и топометрии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1868-6894>, SPIN-код 9528-6002, lepilio@mail.ru.

Макеенкова Татьяна Сергеевна, врач-радиотерапевт отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-3174>, dr.makeenkova.ts@gmail.com.

Татаренко Марина Андреевна, студент V курса факультета лечебное дело ИАТЭ НИЯУ МИФИ, 249039, Калужская область, город Обнинск, тер. Студгородок, д. 1. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1882-5815>, marinatatarenko27@gmail.com.

Иванов Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, 249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-код 4264-5167, oncurolog@gmail.com.

Каприн Андрей Дмитриевич, д-р мед. наук, акад. РАН, директор МНИОИ им. П.А. Герцена, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-код 1759-8101, contact@nmicr.ru.

**Smyk Daniil Igorevich*, Junior Researcher, Proton Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, 40klg40@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-662X>, SPIN-code 8580-4365.

Gulidov Igor Aleksandrovich, MD, DSc (Med.), Prof., Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk,

Kaluga Region, Russia, 249031, iagulidov@mrrc.obninsk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, SPIN-code: 2492-5581.

Gordon Konstantin Borisovich, PhD (Med.), Senior Researcher, Proton Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, gordon@mrrc.obninsk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, SPIN-code: 2492-5581.

Lepilina Olga Gennadievna, Researcher, Department of Clinical Dosimetry and Topometry, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, lepilio@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1868-6894>, SPIN-code 9528-6002.

Makeenkova Tatyana Sergeevna, MD, Radiotherapist, Proton Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, dr.makeenkova.ts@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-3174>.

Tatarenko Marina Andreevna, 5th-year student, Faculty of Medicine, IATE MEPhI, 1, Studgorodok, Obninsk, Kaluga region, Russia, 249039, marinatatarenko27@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1882-5815>.

Ivanov Sergey Anatolevich, DSc (Med.), Corresponding member of the Russian Academy of Science, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Prof., V.P. Kharchenko Department of Oncology and X-ray Radiology, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia, 10 Marshala Zhukova st., Obninsk, Kaluga Region, Russia, 249031, oncurolog@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-code: 4264-5167.

Kaprin Andrey Dmitrievich, DSc (Med.), Academician, Russian Academy of Science, Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Head, Department of Oncology and X-ray Radiology named after V.P. Kharchenko, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia, 4, Koroliova st., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036, contact@nmicr.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-code: 1759-8101.

Д.А. Филоненко¹, А.В. Белогурова¹, А.В. Султанбаев^{2,3}, К.В. Меньшиков^{2,3}, Ш.И. Мусин^{2,3},
И.А. Фокин¹, Л.Г. Жукова¹

Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения

¹ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова Департамента Здравоохранения города Москвы», Москва

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан,

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан

Актуальность. Активирующие мутации в гене *PIK3CA* при гормонозависимом HER2-негативном (HR+HER2-) метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) ассоциированы с повышенной частотой метастазирования в головной мозг (ГМ). Данные об эффективности таргетных препаратов при метастатическом поражении головного мозга, особенно при активных симптомных метастазах, ограничены, поскольку в клинические исследования включают, как правило, пациентов со стабильными очагами в ГМ после проведённой ранее лучевой терапии.

Описание случаев. В данной статье представлены два клинических наблюдения применения комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациенток с HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* с метастазами в ГМ. В первом клиническом наблюдении пациентка с множественными метастазами в головном мозге, легких, печени и костях скелета получала алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 5 линии лечения в течение 9 мес. Зарегистрирован полный регресс метастаза в лобной доле, стабилизация других интра- и экстракраниальных очагов без проведения лучевой терапии. Во втором случае пациентка с множественными метастазами в ГМ, легких и костях скелета получала алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 9 линии терапии в течение 18+ мес со стабилизацией метастазов в ГМ и частичным регрессом по экстракраниальным проявлениям заболевания. До проведения лекарственной терапии пациентке была проведена дистанционная лучевая терапия на весь ГМ, однако длительное, в течение 10 мес, уменьшение метастазов в ГМ после проведения ДЛТ, может свидетельствовать о противоопухолевой активности алпелисиба в комбинации с фул-

вестрантом на метастазы в ГМ. Переносимость терапии в обоих случаях была удовлетворительной. У одной пациентки выполнено снижение дозы алпелисиба на один дозовый уровень в связи с тошнотой 2 степени, у второй — коррекции дозы не потребовалось.

Выводы. Представленные случаи демонстрируют эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом при метастазах в головном мозге.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-негативный метастатический рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, метастазы в головной мозг, алпелисиб

Для цитирования: Филоненко Д.А., Белогурова А.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Фокин И.А., Жукова Л.Г. Эффективность алпелисиба при метастазах в головном мозге люминального HER2-негативного рака молочной железы: клинические наблюдения. Вопросы онкологии. 2023;69(1):135-142. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-135-142

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место, после рака лёгкого, по частоте метастазирования в головной мозг (ГМ) и составляет 10-16% [1]. Частота метастазирования в ГМ при РМЖ зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли: при тройном негативном подтипе — до 50%, при HER2-позитивном — более половины случаев, а при гормонозависимом HER2-негативном (HR+HER2-) метастазы в ГМ встречаются, практически, в три раза реже, всего в 10-15% случаев [2].

Вне зависимости от подтипа РМЖ с метастазами в ГМ характеризуется плохим прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) после

выявления метастазов в ГМ составляет в среднем 7,9 мес (95% ДИ: 7,2-8,4) суммарно для всех подтипов РМЖ и 7,1 мес (95% ДИ: 6,3-7,9) для HR+HER2- РМЖ [3].

В подавляющем большинстве случаев (до 70%), при метастазах РМЖ в ГМ вне зависимости от подтипа выявляется активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [4]. Одной из причин активации этого пути являются мутации в гене *PIK3CA*, вызывающие гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [5-7]. По данным Международного регистра, частота встречаемости мутаций *PIK3CA* у пациентов с HR+ HER2- мРМЖ по всему миру составляет в среднем 40,5% [8]. В России по разным оценкам она составляет от 32 до 37,2% [8, 9]. Наличие *PIK3CA*-мутаций при HR+HER2- мРМЖ является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциирующимся с агрессивным течением заболевания, развитием резистентности к гормональной терапии и сокращением продолжительности жизни [10-14]. Кроме того, в последние годы появились данные, которые свидетельствуют, что активирующие мутации в гене *PIK3CA* при HR+HER2- РМЖ ассоциированы с повышенной частотой метастазирования в ГМ. Так при ретроспективном изучении 307 образцов HR+ опухолей было выявлено, что метастазы в ГМ у пациентов с мутациями в опухоли в гене *PIK3CA* встречались значительно чаще, чем без мутаций: 30,8% против 17,1%; $P=0,0049$ [15].

Из-за ограниченной способности лекарственных препаратов проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) ведущим методом терапии при лечении пациентов с метастазами в ГМ, остаются локальные варианты воздействия — дистанционная и стереотаксическая лучевая терапия (ДЛТ и СтЛТ) и/или хирургическое вмешательство. Результаты доклинических исследований позволяют рассчитывать на то, что таргетная терапия, направленная на ингибирование сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, может оказаться эффективной при лечении РМЖ с метастазами в ГМ [16].

Алпелисиб селективно ингибирует киназу PI3K и может применяться как в первой, так и в последующих линиях терапии РЭ+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*. Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом зарегистрирован в России и 50 других странах мира на основании результатов клинического исследования III фазы SOLAR-1, в котором этот препарат продемонстрировал удвоение медианы ВВП (11,0 мес против 5,7 мес) и увеличение ОВ на 14,4 мес в подгруппе пациентов с метастазами в печени и лёгких [16-18]. Однако данные об эффективности алпелисиба при лечении пациентов с активными

метастазами в ГМ практически отсутствуют, поскольку в исследованиях BYLIEVE, SOLAR-1, как и в большинстве клинических исследований, разрешалось включать пациентов со стабильными метастазами в ГМ, т. е. тех, которым балы проведена лучевая терапия и/или хирургическое лечение по поводу метастатического поражения ГМ [18, 19]. Поэтому по результатам клинических исследований трудно дифференцировать эффект от применения алпелисиба и ЛТ.

В такой ситуации особое значение имеют клинические наблюдения, на которые можно опираться для принятия решения о назначении терапии алпелисибом при метастазах HR+HER2- РМЖ в ГМ. Batalini и соавт. опубликовали четыре клинических наблюдения, в которых был отмечен объективный ответ на терапию алпелисибом со стороны очагов в ГМ [20]. В нашей работе мы рассматриваем два клинических наблюдения применения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с HR+HER2- мРМЖ с метастазами в ГМ, в опухолях которых была выявлена мутация в гене *PIK3CA*. Обе пациентки дали согласие на публикацию приводимой информации и изображений.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентке А. 1959 г.р. (42 года на момент установки диагноза) в 2001 г. по поводу рака левой молочной железы pT1N0M0 выполнена секторальная резекция, адьювантная терапия не проводилась в связи с отказом пациентки. При исследовании выявлен инвазивный протоковый рак 2 степени злокачественности без экспрессии рецепторов эстрогенов и HER2, но со слабой экспрессией рецепторов прогестерона.

В 2004 г. отмечено прогрессирование заболевания, появление метастазов в костях. С апреля 2004 г. по февраль 2005 г. проводилась только терапия золедроновой кислотой без противоопухолевого лечения, от проведения противоопухолевого лечения пациентка отказалась. В феврале 2005 г. отмечен рост метастазов в костях, по поводу чего проведено 3 цикла химиотерапии (ХТ) доцетакселом на фоне терапии золедроновой кислотой. В связи с развитием полинейропатии 2 степени терапия доцетакселом была прекращена.

В марте 2006 г. отмечено прогрессирование болезни появление метастазов в лёгких, в связи с чем до 2016 г. (в течение 10 лет) проводилась терапия, включающая анастрозол и капецитабин (несмотря на то, что данный режим не входит в клинические рекомендации, пациентке по месту жительства было назначено одновременное применение анастрозола и капецитабина, лечение было завершено самостоятельно, без прогрес-

сирования заболевания). Терапия золедроновой кислотой была продолжена. В связи с болевым синдромом проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на кости таза, на фоне которой был достигнут обезболивающий эффект.

В январе 2017 г. отмечено прогрессирование болезни — рост метастазов в лёгких, костях. Проводилась ХТ гемцитабином в комбинации с паклитакселом до мая 2017 г., на фоне которой достигнута стабилизация болезни.

В июле 2017 г. продолжился рост метастазов в лёгких. С июля 2017 г. по февраль 2021 г. (43 мес) проводилась гормонотерапия фулвестрантом в комбинации с таргетной терапией ингибитором CDK4/6 палбоциклибом. На фоне терапии отмечена стабилизация болезни.

В 2020 г. выполнена биопсия метастаза в печени. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлен инвазивный протоковый рак без экспрессии рецепторов эстрогенов, HER2 и слабо выраженной экспрессией рецепторов прогестерона. Несмотря на отсутствие подтверждения экспрессии рецепторов эстрогенов, течение заболевания позволяло рассматривать данный клинический случай как HR+ РМЖ. Выполнено молекулярно-генетическое исследование первичной опухоли (резекция молочной железы в 2001 г.), при котором выявлена мутация гена *PIK3CA* E542K в 9 экзоне.

В январе 2021 г. пациентка обратилась в МКНЦ им. А.С. Логинова. По данным компьютерной томографии, выявлено прогрессирование болезни, рост метастазов в легких до 38 мм с тенденцией к слиянию, выявлены метастазы печени до 13 мм, множественные метастазы в костях. По данным МРТ головного мозга, метастазы в головном мозге, в правом полушарии мозжечка, в левой лобной доле. Отмечено повышение опухолевых маркеров СА 125 до 746 Ед/мл, СА 15-3 до 2094 Ед/мл, РЭА до 218 нг/мл. С января 2021 г. начат приём алпелисиба (300 мг/сут р.о.) в комбинации с фулвестрантом (500 мг внутримышечно в 1, 15 дни, далее каждые 28 дней).

До начала терапии алпелисибом у пациентки был оценен риск гипергликемии [21]: индекс массы тела 24 кг/м², глюкоза плазмы натощак 4,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,0%, что позволило отнести пациентку к группе низкого риска развития гипергликемии при терапии алпелисибом. В связи с этим терапия алпелисибом была начата без профилактического применения гипогликемических препаратов. Одновременно с терапией алпелисибом с целью профилактики кожной токсичности был начат приём цитеризина в дозе 1 мг/сут. На фоне терапии отмечена гипергликемия 1 сте-

пени, в связи с чем был назначен метформин в дозе 2000 мг/сут. При динамическом контроле уровень глюкозы крови 5,4-6,8 ммоль/л. На фоне проводимой терапии пациентка отмечала периодическую тошноту, эпизоды рвоты, снижение аппетита. Эмпирическим путем была выявлена связь побочных эффектов со стороны ЖКТ с метформином. Проведена замена метформина на линаглиптин 5 мг/сут. Однако и после сменны гипогликемического препарата периодические жалобы на тошноту, снижение аппетита сохранялись, в связи с чем доза алпелисиба была снижена до 250 мг/сут. На фоне коррекции дозы вышеуказанные жалобы полностью купировались.

В феврале 2021 г. (через 1 мес терапии) отмечено улучшение общего состояния, уменьшение симптомов астении и снижение опухолевых маркеров практически в два раза: СА 15-3 с 2094 до 1308 Ед/мл, СА 125 с 746 до 448 Ед/мл, РЭА с 218 до 178 нг/мл.

В июне 2021 г. при контрольном обследовании отмечена стабилизация болезни. Отдельно следует отметить эффект лечения со стороны метастазов в головном мозге. В июне 2021 г. по данным МРТ отмечено исчезновение определяемого ранее метастаза в левой лобной доле, в правом полушарии мозжечка сохранялся контрольный метастаз до 0,4 см (рис. 1).

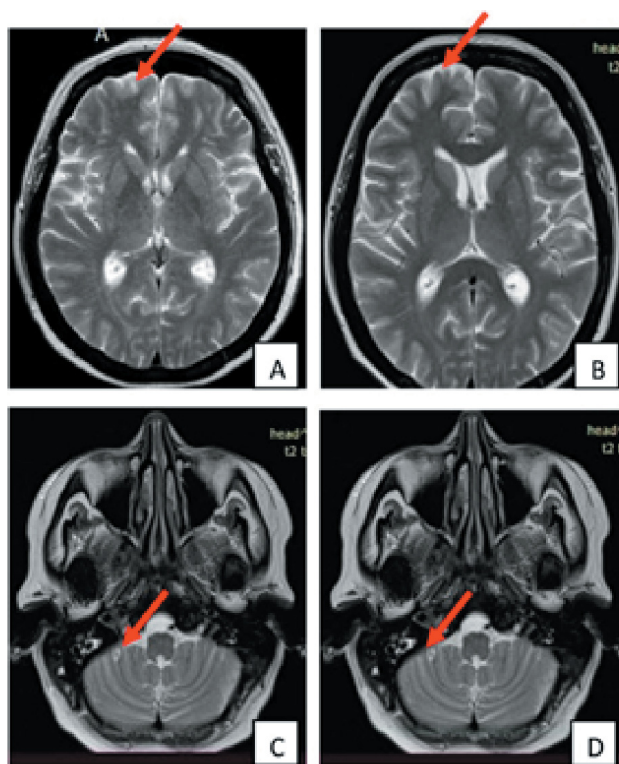


Рис. 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением, аксиальный срез, в динамике январь 2021 (А, С) и июнь 2021 (В, D): метастазы в головном мозге (красная стрелка), А — контрольный метастаз в левой лобной доле; В — контрольный метастаз не определяется; С, D — контрольный метастаз в правом полушарии мозжечка

В октябре 2021 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в печени и лёгких; при этом следует отметить, что метастазы в головном мозге оставались стабильными. Планировалось проведение химиотерапии, начать которую не удалось, так как в декабре 2021 г. пациентка умерла от COVID 19-ассоциированной пневмонии.

Продолжительность жизни пациентки с метастатическим РМЖ составила практически 17 лет, а с момента выявления метастазов в ГМ — 11 мес.

Таким образом, пациентка получила алпелисиб в комбинации с фулвестрантом в 5 линии лекарственного лечения. Длительность терапии составила 9 мес. Отдельного внимания заслуживает зарегистрированный эффект со стороны интракраниальных проявлений болезни — исчезновение метастаза в лобной доле, что свидетельствует о противоопухолевой активности алпелисиба с фулвестрантом и при метастатическом поражении центральной нервной системы (ЦНС). Полученные данные представляют особый клинический интерес, так как пациентке не проводилась ЛТ на метастазы в головном мозге, и мы имеем возможность оценить непосредственное влияние комбинации с алпелисибом на интракраниальные проявления РМЖ.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентке М., 1955 г. р. (56 лет на момент установки диагноза), в июне 2011 г. по поводу рака левой молочной железы pT2N0M0 выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена инвазивная протоковая карцинома G2, люминальный А подтип, РЭ ++++, РП +++, HER2отрицательный, Ki67 — 15%. До декабря 2013 г. проводилась адъювантная гормонотерапия тамоксифеном.

В декабре 2013 г. при плановом обследовании по данным КТ органов грудной клетки выявлены метастазы в легких (через 31 мес после первичного лечения). С декабря 2013 по апрель 2015 гг., в течение 16 мес проводилась гормонотерапия анастрозолом.

В апреле 2015 г. появились жалобы на одышку, кашель и слабость, по данным КТ грудной клетки отмечается отрицательная динамика в виде роста и появления множественных метастатических очагов в легких. С апреля по июль 2015 г. проведено 6 циклов ХТ в режиме АС (доксорубин + циклофосфамид), на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров очагов в лёгких, достигнут частичный регресс. С июля 2015 г. по январь 2016 г. проводилась гормоноте-

рапия эксеместаном. В январе 2016 г. отмечено нарастание одышки и появление выраженного болевого синдрома в поясничной области. По данным КТ от января 2016 г. зарегистрировано увеличение размеров очагов в легких, выявлен литический метастаз в теле четвертого поясничного позвонка. С февраля по март по поводу болевого синдрома проводилась дистанционная лучевая терапия на поясничный отдел позвоночника РОД 1,5 Гр до СОД 30 Гр. Начата терапия бисфосфонатами (золедроновая кислота). На фоне проведённой терапии достигнут обезболивающий эффект.

В марте 2016 г. отмечен рост метастазов в лёгких, с марта по июль 2016 г. проведено 6 циклов химиотерапии доцетакселом с эффектом, далее был назначен фулвестрант, терапия которым проводилась до января 2018 г. (17 мес). При контрольном обследовании, по данным ПЭТ/КТ от января 2018 г., отмечалась разнонаправленная динамика очагов в легких, в связи с чем к терапии фулвестрантом был добавлен палбоциклиб.

В ноябре 2019 г. пациентка отметила одышку и боли в левой верхней конечности. По данным ПЭТ/КТ, отмечена отрицательная динамика в виде появления новых метастатических очагов литического характера, что было расценено как прогрессирование болезни с учётом характера метастазов. В связи с ростом метастатического очага в левой плечевой кости и высоким риском перелома с декабря 2019 г. по январь 2020 г. проводилась ДЛТ на метастатический очаг в левой плечевой кости с суммарной дозой облучения 30 Гр. Параллельно с ДЛТ с января по март 2020 г. выполнено 8 еженедельных введений паклитаксела в дозе 80 мг/м². В марте 2020 г. ввиду развития выраженной гематологической токсичности лечение паклитакселом было отменено.

С апреля по январь 2021 г. проводилась терапия рибоциклибом в комбинации с ингибиторами ароматазы. В январе 2021 г. по данным ПЭТ/КТ отмечалась стабилизация заболевания в легких, при этом в головном мозге выявлена аметаболическая зона пониженной плотности, в связи с чем было выполнено МРТ головного мозга. По данным МРТ головного мозга в веществе полушарий выявлены очаги кистозной структуры округлой формы без наличия перифокального отёка, наибольшие очаги расположены в правом полушарии мозжечка, размерами 35×36 мм и 16×25 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество (рис. 2, А).

В феврале 2021 г. проведена паллиативная ДЛТ на весь объем головного мозг в разовой дозе 3 Гр, 5 фракций в неделю, всего 10 фракций. В феврале 2021 г. выполнена торакоскопическая биопсия метастатического очага в легких, выявлена мутация гена *PIK3CA* (E542K в 9 экзоне).

С апреля 2021 г. начат приём алпелисиба 300 мг/сут в комбинации с фулвестрантом. Следует сказать, что у этой пациентки риск развития гипергликемии оценен не был, и в течение первой же недели терапии было отмечено развитие гипергликемии 2 степени, назначен метформин с постепенной эскалацией дозы до 2000 мг/сутки и, в дальнейшем, добавлен эмпаглифлозина в дозе 25 мг, что позволило добиться коррекции уровня глюкозы крови. По данным ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой 06.08.2021 г. отмечено уменьшение размеров образования в правом полушарии мозжечка до 19×15 мм (ранее 32×33 мм), уменьшение размеров очагов в легких со снижением уровня метаболической активности ФДГ, таргетно: — S9 правого легкого до 11×9 мм, SUVmax 0,72 (ранее 16×14 мм, SUVmax 2,7); — S5 левого лёгкого до 13×10 мм, SUVmax 0,55 (ранее 14×15 мм, SUVmax 4,49).

С 10 октября по 10 декабря 2021 г. пациентка находилась на лечении в связи с коронавирусной инфекцией, клинически после выписки пациентка продолжала отмечать выраженную слабость, а также одышку. Лечение алпелисибом и фулвестрантом на период коронавирусной пневмонии и реконвалесценции было приостановлено.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещённой с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) от 10.12.2021 г. в сравнении с ПЭТ/КТ от 06.08.2021 г. отмечено увеличение размеров и активности метастазов в лёгких, появление новых единичных очагов, а также рост активности ранее выявленных метастазов в костях.

Учитывая ограниченность возможных лекарственных опций у этой пациентки с 13 декабря 2021 г. пациентке возобновлена противоопухолевая терапия алпелисибом в комбинации с фулвестрантом в прежнем режиме. На фоне проводимой терапии отмечено клиническое улучшение общего состояния пациентки. По данным МРТ головного мозга от декабря 2021 г., отмечено уменьшение метастазов в головном мозге (рис. 2, В).

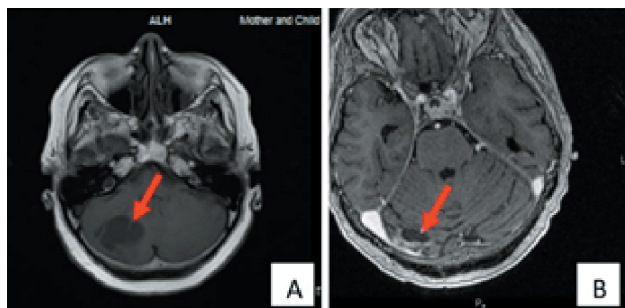


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, аксиальный срез, А (январь 2021 г.): контрольный очаг в правом полушарии мозжечка (красная стрелка), размерами 35×36 мм, с наличием солидного компонента, накапливающего контрастное вещество (А); В (декабрь 2021 г.): контрольный очаг в правом полушарии мозжечка (красная стрелка) неправильной формы, с наличием солидного компонента по периферии, без наличия перифокального отёка, размерами 24×14 мм (В)

Достигнутый контроль над проявлениями болезни, как интра-, так и экстракраниальными сохраняется по настоящее время. При контрольном обследовании в июле 2022 г., по данным ПЭТ/КТ и МРТ головного мозга, отмечается частичная регрессия, уменьшение размеров контрольных очагов в лёгких, костях, метастазы в головном мозге без динамики. Длительность терапии на момент подготовки к публикации (к сентябрю 2022 г.) составляет 18+ мес.

Несмотря на позднюю линию терапии (7-я линия по поводу метастатического процесса), длительность лечения алпелисибом в комбинации с фулвестрантом составила 18+ мес. На фоне терапии отмечено достижение длительного контроля болезни.

Отдельно следует отметить противоопухолевую активность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом при интракраниальных метастазах. В данном клиническом наблюдении, в отличие от приведенного нами ранее, была проведена лучевая терапия на весь ГМ, в связи с чем трудно дифференцировать ответ на лучевую и лекарственную терапию. Однако сроки реализации противоопухолевого ответа: сохраняющееся уменьшение размеров контрольных метастазов в ГМ через 10 мес после завершения лучевой терапии свидетельствуют о противоопухолевой активности алпелисиба в комбинации с фулвестрантом на метастазы в ГМ.

Обсуждение

Известно, что во время прогрессирования опухоли целостность гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) нарушается, что приводит к образованию сосудистой сети, известной как гемато-опухолевый барьер (ГОБ) [22, 23]. Для ГОБ характерна большая неоднородность и связанная с этим неравномерная проницаемость и активный отток молекул. Эти свойства могут объяснить противоречивые результаты доклинических исследований, некоторые из которых свидетельствуют в пользу плохого проникновения в ГМ одних препаратов, но эффективного накопления других.

В исследованиях по изучению алпелисиба SOLAR-1 и BYLieve разрешалось включение пациентов только со стабильными метастазами в ГМ, т. е. после проведения локальных методов терапии. В исследовании SOLAR-1 был включен только один пациент с метастатическим поражением ГМ без мутации гена *PIK3CA*, и он был рандомизирован в группу плацебо. Отдельных данных из исследования BYLieve об эффективности алпелисиба при метастазах в ГМ также не представлено. В исследовании I фазы X2101 метастатическое поражение ГМ было критерием исключения.

Данные об эффективности алпелисиба при метастатическом поражении ГМ ограничиваются лишь единичными клиническими наблюдениями в литературе. Batalini и соавт. [20] опубликовали четыре клинических наблюдения применения алпелисиба у пациенток HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* с метастазами в ГМ. У всех пациенток отмечено уменьшение метастазов в ГМ на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом. Трём пациенткам дополнительно по поводу метастазов в ГМ проводилась стереотаксическая лучевая терапия +/- облучение всего ГМ до начала терапии алпелисибом, в связи с чем затруднительно сделать вывод об эффекте именно алпелисиба на метастазы в ГМ. Однако как и в нашем клиническом наблюдении № 2, длительный период контроля, а в ряде случаев и уменьшения размеров метастазов в ЦНС, после завершения ЛТ позволяет сделать вывод об активности алпелисиба при метастатическом поражении ГМ. Только одной пациентке по поводу множественных метастазов в ГМ, как и в нашем клиническом наблюдении № 1, в связи с отсутствием симптомов было принято решение о проведении терапии алпелисибом с фулвестрантом, и проведение лучевой терапии было отложено. На фоне только лекарственного лечения у обеих пациенток отмечено уменьшение метастазов в ГМ.

Клинические наблюдения, представленные в данной работе и в работе Batalini и соавт., хоть и ограничены небольшим числом случаев (2 и 4 соответственно), тем не менее показывают, что наличие метастазов в ГМ может говорить о нарушениях ГЭБ, позволяющих обеспечить проникновение алпелисиба в ГМ, и его эффективность при лечении пациентов с HR+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* и метастазами в ГМ.

Заключение

При люминальном HER2-негативном РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA* частота метастазирования в ГМ в два раза выше, чем при диком типе *PIK3CA*.

Наши клинические наблюдения дополняют опубликованные ранее данные и демонстрируют, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен при метастазах в ГМ. Применение данной комбинации позволяет достичь длительного контроля над заболеванием у пациенток с HER2-негативным РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*.

Назначение алпелисиба с фулвестрантом может рассматриваться как предпочтительная опция лекарственного лечения в дополнение к лу-

чевой терапии при метастатическом поражении ГМ при люминальном HER2-негативном РМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3608-17. doi:10.1200/JCO.2004.01.175.
2. Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):894-904. doi:10.1093/neuonc/noaa285.
3. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991-1000. doi:10.1038/s41416-019-0619-y.
4. Adamo B, Deal AM, Burrows E, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R125. doi:10.1186/bcr3071.
5. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature.* 2019;569(7757):560-564. doi:10.1038/s41586-019-1056-z.
6. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(12):988-1004. doi:10.1038/nrd1902.
7. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-438.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008.
8. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA registry: a noninterventional, descriptive, retrospective cohort study of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) [Internet]. Presented at SABCS 2021. P5-13-25 [Cited: 2022 Sep 28]. 19p. Available from: https://www.medicalcongress.novartis oncology.com/SABCS/BC/pdf/poster_slides/Rajadurai_Posterslides_P5-13-25.pdf.
9. Соловьева Т.И., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование. Современная онкология. 2022;24 (1):12-23 [Sokolova TN, Solov'eva TI, Aleksakhina SN, et al. Clinical and morphological features of breast tumors with PIK3CA mutations in Russian patients: Observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(1):12-23 (In Rus.)]. doi:10.26442/8151434.2022.1.201435.
10. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.006.
11. Qin H, Liu L, Sun S, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. *PeerJ.* 2018;6:e5092. doi:10.7717/peerj.5092.
12. Signorovitch J, Andre F, Wang R, 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.
13. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, 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.
 14. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-1330. doi:10.1126/science.aah6893.
 15. Fitzgerald D, Muzikansky A, Pinto C, et al. 318P: Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 5):v110. doi:10.1093/annonc/mdz242.013.
 16. Ippen FM, Alvarez-Breckenridge CA, Kuter BM, et al. The dual PI3K/mTOR pathway inhibitor GDC-0084 achieves antitumor activity in PIK3CA-mutant breast cancer brain metastases. *Clin Cancer Res.* 2019;25(11):3374-3383. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3049.
 17. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904.
 18. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. LBA18 Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2020;31:S1150-1. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2246.
 19. Baselga J, Cortes Castan J, De Laurentiis M, et al. SANDPIPER: Phase III study of the PI3-kinase (PI3K) inhibitor taselisib (GDC-0032) plus fulvestrant in patients (pts) with oestrogen receptor (ER)-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (BC) enriched for pts with PIK3CA-mutant tumours. *Ann Oncol.* 2016;27:vi99 doi:10.1093/annonc/mdw365.92.
 20. Batalini F, Moulder SL, Winer EP, et al. Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelisib. *JCO Precis Oncol.* 2020;(4):572-8. doi:10.1200/PO.19.00403.
 21. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология* 2020;22(4):56-59 [Mazurina NV, Artamonova EV, Belyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2-metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22 (4): 56-59 (In Rus.)]. doi:10.26442/18151434.2020.4.200566.
 22. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(1):26-41. doi:10.1038/s41568-019-0205-x.
 23. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021;124:142-155. doi:10.1038/s41416-020-01175-y.

Поступила в редакцию 11.11.2022
 Прошла рецензирование 06.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*D.A. Filonenko¹, A.V. Belogurova¹, A.V. Sultanbaev^{2,3},
 K.V. Menshikov^{2,3}, Sh.I. Musin^{2,3}, I.A. Fokin,
 L.G. Zhukova¹*

Alpelisib Efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases

¹A.S.Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, the Russian Federation
²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, the Russian Federation
³Bashkir State Medical University, Ufa, the Russian Federation

Introduction. Hormone receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (BC) with the PIK3CA gene mutations is associated with high incidence of brain metastases. Data on the efficacy of target therapy in metastatic brain lesions, especially in symptomatic metastases, are limited because the brain metastases are usually the exclusion criteria in clinical trials and only patients with previously treated and radiologically stable brain metastases may be eligible for the study.

Materials and methods. The article presents two clinical cases of patients with HR+/HER2- advanced breast cancer with mutations in the PIK3CA gene and brain metastases treated with alpelisib combined with fulvestrant. The first patient with multiple brain, lung, liver and bone metastases received alpelisib combined with fulvestrant in fifth-line treatment that lasted for nine months. Target lesion in front lobe disappeared, other intra- and extracranial metastases stabilized without radiotherapy. The second patient with multiple brain, lung and bone metastases received alpelisib combined with fulvestrant in ninth-line treatment that lasted for 18+ months. As a result, brain metastases stabilized, and extracranial symptoms partially regressed. Prior to drug therapy, the patient had received whole brain radiotherapy. However, the prolonged, 10-month reduction in brain metastases after remote radiotherapy may indicate the anti-tumor effect of alpelisib combined with fulvestrant. Both cases had manageable toxicity. In one patient, the dose of alpelisib was reduced by one dose level due to grade 2 nausea; in the second patient, no dose adjustment was required.

Conclusion. These clinical cases demonstrate the efficacy of alpelisib combined with fulvestrant for brain metastases.

Keywords: hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer, PIK3CA mutation, brain metastases, alpelisib

For citation: Filonenko DA, Belogurova AV, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin ShI, Fokin IA, Zhukova LG. Alpelisib Efficacy in luminal HER2-negative breast cancer with brain metastases: clinical cases. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):135-142. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-135-142

Сведения об авторах

Филоненко Дарья Александровна, канд. мед. наук, зав. ДС по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6.; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7224-3111>, shubina_d@mail.ru.

Белогурова Александра Владимировна, врач-онколог ДС по онкологическому профилю ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>, belogurova.avl@yandex.ru.

Жукова Людмила Григорьевна, д-р мед. наук, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, zhukova.lyudmila008@gmail.com.

Фокин Илья Анатольевич, клинический ординатор ГБУЗ «Московский научный клинический центра им. А.С. Логинова» Департамента Здравоохранения Москвы, 111123, Россия, Москва, ул. ш. Энтузиастов, 86 стр. 6; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>, hitman1612@yandex.ru.

Меньшиков Константин Викторович, канд. мед. наук, доц. кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450054, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>, kmenshikov80@bk.ru.

Султанбаев Александр Валерьевич, канд. мед. наук, зав. отделом противоопухолевой лекарственной терапии, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0996-5995>, rkodrb@yandex.ru.

Мусин Шамиль Исмагилович, канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, 450054, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>, musin_shamil@mail.ru.

Filonenko Daria Aleksandrovna, PhD (Med.), Head of the Chemotherapy department of A.S.Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, shubina_d@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7224-3111>.

Belogurova Aleksandra Vladimirovna, MD, Clinical Oncologist of the Chemotherapy department, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, belogurova.avl@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>.

Zhukova Lyudmila Grigorevna, DSc (Med.), Deputy director of A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, zhukova.lyudmila008@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Fokin Ilya Anatolevich, RMP of Chemotherapy department, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, 86/6 Enthuziastov Shosse, Moscow, Russia, 111123, hitman1612@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5267-4774>.

Menshikov Konstantin Viktorovich, PhD (Med.), Asst. Prof. of Oncology and Pathology, Bashkir State Medical University, 3 Lenina st., Ufa, Russia, 450000, kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3734-2779>.

Sultanbaev Aleksandr Valerevich, PhD (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Russia, 450054, rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0996-5995>.

Musin Shamil Ismagilovich, PhD (Med.), Head of the Surgery Department, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Russia, 450054, musin_shamil@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1185-977X>.

В.Г. Мустяцэ^{1,2}

BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы

¹Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану, г. Кишинёв, Республика Молдова

²Институт Онкологии, г. Кишинёв, Республика Молдова

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых проявляет экспрессию гена BCR-ABL1 у 25-40% пациентов, непредсказуемость прогноза и неблагоприятное социально-экономическое воздействие в резистентных случаях.

Целью исследования было сравнительное описание результатов лечения и прогноза в клинических случаях с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1-негативным (BCR-ABL1-) ОЛЛ.

Материалы и методы. Представлен анализ трёх женщин в возрасте 31, 43 и 67 лет с ОЛЛ, которые проходили лечение в Институте онкологии Молдовы в период с 2012 по 2021 гг. Диагнозы подтвердили с помощью цитохимического исследования костного мозга (КМ), иммунофенотипирования и количественной ПЦР в режиме реального времени образцов периферической крови (ПК).

Результаты. Пациентка 43 лет с 3-летним анамнезом излеченного рака левой молочной железы обратилась в гематологическое отделение с умеренной гепатоспленомегалией, лейкоцитозом 75000/мкл, повышением лактатдегидрогеназы до 570 U/Лв ПК и количества бластных клеток L3 до 55% в КМ. Транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1 составлял 44,65%. У пациенток с BCR-ABL1-ОЛЛ были незначительная гепатоспленомегалия, нормальные уровни лактатдегидрогеназы в ПК. У больной 31 года выявлены лейкоцитоз 14000/мкл и 70% бластных клеток в КМ. У пациентки 67 лет обнаружены лейкопения 1900/мкл, лимфоцитоз 69% в ПК и 83,3% бластных клеток в КМ. В качестве терапии первой линии применялась схема ALL-BFM. Полный гематологический ответ был достигнут при BCR-ABL1- ОЛЛ. Пациентка с BCR-ABL1+ ОЛЛ была переведена на лечение по протоколу AVAMP в сочетании с иматинибом, с достижением нестабильного частичного гематологического ответа.

Заключение. Результаты лечения пациенток с ОЛЛ позволяют рассматривать более выраженную сплено- и гепатомегалию, вы-

сокий лейкоцитоз и уровень лактатдегидрогеназы в ПК, вариант L3 и положительный транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, как неблагоприятные прогностические факторы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, лечение, таргетная химиотерапия, прогноз

Для цитирования: Мустяцэ В.Г. BCR-ABL1-позитивный и BCR-ABL1-негативный острые лимфобластные лейкозы: описание трёх клинических случаев и обзор литературы. Вопросы онкологии. 2023;69(1):143-148. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) представляет собой сравнительно частый злокачественный лимфопролиферативный процесс в структуре заболеваемости взрослых гематологическими опухолями с первичным поражением костного мозга, который поражает в основном работоспособное население, проявляет непредсказуемость прогноза и неблагоприятное социально-экономическое воздействие в резистентных случаях. Около 25-40% взрослых пациентов имеют BCR-ABL1-позитивный (BCR-ABL1+) ОЛЛ [1, 2, 18]. Частота обнаружения BCR-ABL1-подобного ОЛЛ в США составляет 21% случаев ОЛЛ из В-линейных предшественников и достигает пика в 27% в возрастной группе 21-39 лет [3, 4]. Эти показатели расходятся с европейскими, согласно которым наибольшая частота отмечается у пациентов в возрасте 16-20 лет (19-25%) и затем снижается в 21-39 лет (18-19%) [3, 4]. Однако пик заболеваемости Ph+ ОЛЛ приходится на 60 и более лет [17]. Существует несколько принципиальных подходов в диагностике данной подгруппы ОЛЛ. Связаны они как с различными технологическими платформами для детекции BCR-ABL1+ ОЛЛ, так и с разными диагностическими мишенями: мультиплексная ПЦР, технология флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), секвенирова-

ние нового поколения. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние два десятилетия как в биологии, так и в терапии BCR-ABL1+ ОЛЛ, эта подгруппа заболеваний по-прежнему представляет собой серьезную проблему из-за частых рецидивов и их резистентности к стандартной химиотерапии [5, 6]. Своевременная и точная диагностика помогает оценить риск прогрессирования лейкоза и разработать персонализированное лечение. В эру до ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) достижение полной ремиссии встречалось реже, чем в случаях с BCR-ABL1-негативным (BCR-ABL1-) ОЛЛ, будучи ниже 70% у всех пациентов, с показателем общей выживаемости менее 20% и различными исходами в зависимости от постиндукционного лечения [7]. В тоже время подростки и молодые люди с BCR-ABL1-ОЛЛ представляют собой уникальную популяцию пациентов с непропорционально низкой выживаемостью по сравнению с детьми младшего возраста [9]. Ph-подобный ОЛЛ обычно связан с более агрессивной эволюцией, отрицательными ответами и более низкими показателями выживаемости [10]. Пациенты с BCR-ABL1+ ОЛЛ традиционно имели неблагоприятный прогноз, и длительная выживаемость отмечалась среди пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТСК) в первой полной ремиссии [7]. Однако осуществимость алло-ТСК у пожилой категории пациентов ограничена. Разработка более эффективных ИТК в начале 2000-х годов резко улучшила прогноз больных с BCR-ABL1+ ОЛЛ, с частотой достижения полного гематологического ответа выше 90%, возможностью глубокого молекулярного ответа и длительной выживаемостью в совокупности с хорошей толерантностью. ИТК стали краеугольным камнем лечения Ph+ ALL, а их высокая эффективность привела к развитию тактики химиотерапии пониженной интенсивности. Последующее введение блинатумомаба в клиническую практику при ОЛЛ позволило разработать стратегию лечения без химиотерапии.

Целью исследования было сравнительное описание результатов лечения в клинических случаях с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1-отрицательным (BCR-ABL1- ОЛЛ).

Материалы и методы

Выполнен описательный анализ первичных клинических и лабораторных данных пациентов с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1- ОЛЛ, что позволило провести их обобщение и выявить некоторые клинико-гематологические корреляции. Представленное исследование включило три клинических случая с BCR-ABL1+ и BCR-ABL1- ОЛЛ. Эти пациенты проходили лечение и наблюдение в Инсти-

туте Онкологии Республики Молдова в период с 2012 по 2021 гг. Все пациенты были женщинами 31, 43 и 67 лет соответственно. Все пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных. Диагнозы подтвердили с помощью цитохимического исследования костного мозга, иммунофенотипирования и количественной ПЦР в режиме реального времени образцов периферической крови. Морфологический тип злокачественного гематологического новообразования определялся в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей ВОЗ [8]. Транскрипт BCR-ABL p210 был обнаружен в образцах костного мозга и периферической крови у пациентки 43 лет. Сбор информации для исследования и нарративного обзора литературы осуществлялся путем анализа данных специализированных международных библиографических источников и официальной статистики по соответствующему злокачественному лимфопролиферативному новообразованию. Для достижения поставленной цели был проведен поиск научных медицинских публикаций по базам данных GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari по ключевым словам: «острый лимфобластный лейкоз», «заболеваемость», «транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1», «диагностика», «лечение», «таргетная химиотерапия», «смертность», «выживаемость», «прогноз».

Результаты

На момент постановки диагноза пациентки имели показатель функционального состояния 3 по шкале ECOG-WHO.

Пациентка 43-летнего возраста имела 3-летний анамнез излеченного солидного рака левой молочной железы T1N0M0 до того, как был поставлен диагноз BCR-ABL1+ ОЛЛ L3. Стабильная полная ремиссия была получена после хирургического лечения и лучевой терапии с последующими 4 циклами адьювантной химиотерапии. Она обратилась в наше гематологическое отделение с умеренным увеличением селезенки и печени, лейкоцитозом до 75000/мкл, повышением лактатдегидрогеназы до 570 U/L, количества бластных клеток до 68% в периферической крови и 55% в аспирате костного мозга (табл. 1). Транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL составлял 44,65%.

У пациентки 31 года с BCR-ABL1- ОЛЛ были отмечены незначительная гепато-, спленомегалия и нормальный уровень лактатдегидрогеназы в крови (253 U/L). Лабораторные исследования выявили повышение уровня лейкоцитов до 14000/мкл, 47% бластных клеток в периферической крови и 70% в аспирате костного мозга.

У пациентки 67 лет с BCR-ABL1- ОЛЛ было обнаружено незначительное увеличение селезенки и печени и нормальный уровень лактатдегидрогеназы в крови (322 U/L). Гематологическое обследование выявило лейкопению 1900/мкл, лимфоцитоз 69% в периферической крови и 83,3% бластных клеток в аспирате костного мозга.

Морфологический вариант ОЛЛ L2 был подтвержден в двух BCR-ABL1– случаях, вариант ОЛЛ L3 — в BCR-ABL1+ случае. У всех пациенток иммунофенотипирование клеток периферической крови не определило экспрессию CD20.

Схема ALL-BFM 90 применялась в качестве терапии первой линии у всех пациенток. Стабильный полный гематологический ответ был достигнут у пациенток с BCR-ABL1– ОЛЛ L2 в течение одного мес после начала индукционной химиотерапии. Показатель функционального состояния по шкале ECOG-WHO был восстановлен до 0 и 1 соответственно возрасту. У пациентки 43 лет с BCR-ABL1+ ОЛЛ L3 не удалось получить гематологический ответ, и она была переведена на лечение второй линии по протоколу AVAMP в сочетании с таргетной терапией иматинибом в суточной дозе 600 мг. У данной пациентки был достигнут нестабильный частичный гематологический ответ на химиотерапию в режиме AVAMP в комбинации с мезилатомиматиниба. Показатель функционального состояния по шкале ECOG-WHO был восстановлен до 2. Выживаемость в данном клиническом случае составила 21 мес.

Анализ клинико-лабораторных данных и эволюции трёх случаев с ОЛЛ позволяет предполагать, что отсутствие выраженного пролиферативного синдрома, транскрипта p210 химерного гена BCR-ABL1 и нормальный уровень лактатдегидрогеназы сочетаются с лучшим прогнозом. Прогностическое значение уровня лактатдегидрогеназы, доказанное при агрессивных гистологических типах злокачественных лимфом, нуждается в дальнейшем исследовании при ОЛЛ и может послужить дополнительным фактором риска наряду с возрастом, лейкоцитозом и кинетикой ответа на лечение [20].

Обсуждение

Заболеваемость ОЛЛ увеличивается в возрастной группе подростков и молодых людей. По данным нарративного обзора литературы, 60-65% случаев всех ОЛЛ приходятся на линейные лейкозы [4]. Лейкозы, возникшие из ранних В-клеток-предшественников (В-I и В-II варианты), преобладают у детей, составляя у взрослых половину всех случаев ОЛЛ (72-80% и 55-57% соответственно). В отличие от Т-линейных, при В-линейных ОЛЛ четко прослеживаются корреляции хромосомных аномалий с другими клиническими и гематологическими показателями.

Представляют большой практический интерес публикации по лечению ОЛЛ, особенно у подростков и молодых взрослых ввиду неблагоприятного прогноза. Прогноз у детей обычно

благоприятный. Прогноз у взрослых хуже, особенно при преобладании бластных клеток с морфологией L2 и L3. У детей В-II ОЛЛ ассоциирован с юным возрастом (до 9 лет), низким числом лейкоцитов в периферической крови в момент постановки диагноза. Пятилетний период безрецидивной выживаемости составил в среднем 65% (95% доверительный интервал — 63-68%) [13]. К клиническим параметрам, ухудшавшим прогноз В-II ОЛЛ, относились возраст (старше 9 лет), изначально высокое число лейкоцитов ($>20 \times 10^9/\text{л}$) и мужской пол [13].

Данные на популяционном уровне доступны через Программа USSEER выявили резкое снижение показателя 5-летней выживаемости с 75% в возрасте 17 лет до 48% в 20 лет, называемого обрывом выживаемости. Все генетические аберрации, обычно связанные с благоприятным прогнозом, такие как гипердиплоидия и ETV6-RUNX1, снижаются по распространенности за пределами детского возраста [10, 11]. Однако многие высоко рискованные аберрации, такие как Ph-позитивное BCR-ABL1 слияние и перегруппировки KMT2A (MLL), после 50 лет встречаются чаще. Недавно описанный подтип высокого риска Ph-подобный ОЛЛ представляет собой биологически разнообразную нозологическую сущность, которая проявляет профили экспрессии генов аналогичные Ph-позитивным ОЛЛ, но при этом отсутствует слияние BCR-ABL1. Ph-подобный и BCR-ABL1+ ОЛЛ обычно ассоциируется с более агрессивным течением, отрицательными ответами на лечение и сниженными показателями выживаемости. Данные литературы оказались сопоставимыми с результатами лечения представленного нами клинического случая с BCR-ABL1+ ОЛЛ.

В исследовании А.В. Пшонкина и соавт. проанализированы результаты терапии 368 пациентов с первичным ОЛЛ в возрасте 15-18 лет, зарегистрированных в базе российско-белорусской исследовательской группы с 2002 по 2014 гг. [12]. Целью анализа была оценка эффективности различных поколений протокола у подростков и прогностического значения различных факторов риска для поиска путей дальнейшей оптимизации терапии в этой возрастной группе. Безрецидивная выживаемость подростков 15-18 лет составила $56 \pm 5\%$ в исследовании ALLMB-2002 и $57 \pm 6\%$ — в ALL-MB-2008. Авторы не получили различий в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток. Однако при анализе по группам риска худшие результаты были получены у пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска. Не отмечено различий в показателях выживаемости в зависимости от пола. Одной из основных проблем является высокая токсичность терапии у

больных данной возрастной группы. Показатель летальности, связанной с терапией, составил 13,2% и 12%, по данным ALL-MB-2002 и ALL-MB-2008, соответственно. Основной причиной смерти были инфекционные осложнения.

Введение иматиниба в первую линию терапии пациентов с Ph1+ОЛЛ явилось наглядным примером успешного применения таргетной терапии при лечении детского острого лейкоза. Результаты исследования эффективности ИТК продемонстрировали 3-летнюю безрецидивную выживаемость в 88% случаев, что было в два раза выше, чем в группах контроля. Пациенты с BCR-ABL1+ ОЛЛ, получающие химиотерапию с постоянным приемом иматиниба, имели такие же показатели 5-летней безрецидивной выживаемости, что и пациенты, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от родственных или неродственных доноров (соответственно 71; 64 и 63%; $p=0,77$). Ретроспективный анализ пациентов, получивших ИТК и развивших рецидивы после лечения, показал, что их частота не отличалась от показателей у пациентов с не Ph1+ ОЛЛ высокого риска, получивших лечение в ходе одновременно проводимых исследований, что позволяет рассчитывать на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в качестве терапии спасения [14, 15].

В исследовании COGAALL1122 с участием пациентов с BCR-ABL1+ ОЛЛ иматиниб был заменен на ИТК второго поколения дазатиниб. Результаты лабораторных исследований продемонстрировали лучшее проникновение в центральную нервную систему дазатиниба в сравнении с иматинибом. Исследование COGAALL0622 фазы I/II выявило хорошую переносимость и быстро наступающую эффективность дазатиниба в сочетании с химиотерапией у исследованных больных [16].

На сегодняшний день понатиниб является наиболее активным в отношении большинства известных мутаций гена BCR-ABL1 и считается единственным ИТК с активностью в отношении субклонов Ph+ ОЛЛ с мутацией T315I [18, 19]. Понатиниб показал клиническую активность при рецидивирующем или рефрактерном Ph+ ОЛЛ. В одном из первых исследований, в котором описывалась активность и переносимость понатиниба в комбинации с преднизолоном у неподходящих для ТСГК пациентов с Ph+ ОЛЛ, данный режим имел многообещающую клиническую активность. Через 24 нед 86,4% пациентов находились в полной гематологической ремиссии, а в целом 95,5% пациентов достигли полной гематологической ремиссии во время лечения. Медиана продолжительности полной гематологической ремиссии не была достигнута (95% доверительный интервал — 20,7,

NE). Через 24 нед у 54,5%, 40,9% и 31,8% пациентов наблюдались полная цитогенетическая ремиссия, полная молекулярная ремиссия и большая молекулярная ремиссия соответственно. Медиана продолжительности полной цитогенетической ремиссии и полной молекулярной ремиссии не была достигнута (95% доверительный интервал — 21,91, NE) и 11,6 мес (95% доверительный интервал — 4,53-20,90) соответственно. Плато полной гематологической ремиссии, полной цитогенетической ремиссии, наблюдавшиеся на графиках Каплана-Мейера, и общая выживаемость через 30 мес, также обнадеживали [18].

Следует отметить меньшую определенность в характеристике прогностических факторов риска у взрослых больных ОЛЛ по сравнению с пациентами детского и подросткового возраста [20, 21]. В Европе 5-летняя общая выживаемость увеличилась с 29,8% в 1997-1999 гг. до 41,1% в 2006–2008 гг. ($P < 0,0001$), по-прежнему находясь в зависимости от возраста. По сравнению с контрольной группой (возраст 15-54 лет: общая выживаемость >50%), общая выживаемость составляла <30% в возрастной группе 55-64 года (коэффициент риска 2,05) и <20% в возрастной группе ≥ 65 лет (коэффициенты риска 2,71 и 3,75) [22]. Группы клинического риска дополнительно определяется факторами, связанными с заболеванием, и host-факторами, а индивидуальный прогноз определяется динамикой ответа ОЛЛ на лечение [20, 23, 24]. Старший возраст, снижение толерантности к лечению и более высокий уровень лейкоцитоза при диагностике общепризнанны как независимые переменные риска, прогнозирующие более низкую частоту и короткую продолжительность полных ремиссий. Кинетика ответа на ранние этапы лечения также всё чаще используется как прогностическая информация. Она может быть получена с помощью различных методологий и в разное время лечения, начиная от префазной терапии (ответ на преднизолон) до индукционного дня 8-15 (клиренс бластных клеток в костном мозге), окончания индукции (время достижения полной ремиссии, минимальная остаточная болезнь) и постиндукционной фазы (минимальная остаточная болезнь).

Проанализированный в нашем исследовании случай вторичного, метакронного BCR-ABL1+ ОЛЛ L3, с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы в периферической крови оказался CD20-отрицательным и резистентным к стандартной химиотерапии и мезилату иматиниба, что обусловило неблагоприятный прогноз.

По данным нарративного обзора литературы, не выявлены различия в выживаемости в зависимости от иммунофенотипа бластных

клеток. Однако при анализе по группам риска худшие результаты были получены при ОЛЛ из В-клеток-предшественников группы высокого риска [10, 12, 13, 14].

Выводы

Представленные наблюдения пациенток с ОЛЛ позволяют рассматривать более выраженную сплено- и гепатомегалию, высокий лейкоцитоз и уровень лактатдегидрогеназы в периферической крови, вариант L3 и положительный транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL1, как возможные неблагоприятные прогностические факторы.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Nov 9;130(19):2064–72. doi: 10.1182/blood-2017-06-743252.
2. Trevisan P. cytogenetics of leukemias: identifying genetic abnormalities with clinical and prognostic significance. *Br. J. Med. Med. Res.* 2014;4(12):2296–311. doi: 10.9734/bjmmr/2014/7989.
3. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Друй А.Е. BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019; 18 (1): 112-126. [Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Druy AE. BCR-ABL1-like pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(1):112–26 (In Russ).]. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-112-126.
4. Boer JM, den Boer ML. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: From bench to bedside. *Eur J Cancer*. 2017;82:203-218. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.012.
5. Horowitz NA, Rowe JM. Advances in BCR/ABL positive ALL. *Advances in Cell and Gene Therapy*. 2019;2(3):e60-e61. doi: 10.1002/acg2.60.
6. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136. doi: 10.1182/blood-2018-08-832105.
7. Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers*. 2022;14(7):1805. doi: 10.3390/cancers14071805.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds.): *World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
9. Wang AY, Muffly LS, Stock W. Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(5):231-238. doi: 10.1200/JOP.19.00197.
10. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017;129(5):572–81. doi: 10.1182/blood-2016-07-726588.
11. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
12. Пшонкин А. В., Румянцева Ю. В., Литвинов Д. В. и др.. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)*. 2016; 3(1): 35-43. [Pshonkin AV, Rumyantseva YuV, Litvinov DV, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: the experience of the Moscow–Berlin. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology*. 2016;3(1):35–43. (In Russ).]. doi: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-35-43.
13. Consolini R, Legitimo A, Rondelli R, et al. Clinical relevance of CD10 expression in childhood ALL. *The Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Haematologica*. 1998;83(11):967-73.
14. Румянцев А.Г. Перспективы таргетной терапии острого лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017; 16 (2): 62-74. [Rumyantsev AG. Prospects of targeted therapy of acute leukemias in children. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2017;16(2):62–74. (In Russ).]. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-62-74.
15. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71. doi: 10.1038/leu.2014.30.
16. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2008;112(4):1005-12. doi: 10.1182/blood-2008-02-140665.
17. Foà R, Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Longo DL, (ed.). N Engl J Med*. 2022; 386(25):2399--411. doi: 10.1056/NEJMr2113347.
18. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;;6(6):1742–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004821.
19. Parker WT, Yeung DT, Yeoman AL, et al. The impact of multiple low-level BCR-ABL1 mutations on response to ponatinib. *Blood*. 2016;127(15):1870-80. doi: 10.1182/blood-2015-09-666214.
20. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
22. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70282-7.

23. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*. 1988;71(1):123-31.
24. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2010;150(4):389-405. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08246.x.

Поступила в редакцию 16.08.2022

Прошла рецензирование 28.11.2022

Принята в печать 22.12.2022

V.G. Musteata^{1,2}

BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review

¹Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

²Institute of Oncology, Chisinau, the Republic of Moldova

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults exhibits BCR-ABL1 gene expression in 25-40% of patients, unpredictable prognosis, and adverse socioeconomic impact in resistant cases.

Aim. To provide a comparative description of treatment outcomes and prognosis in clinical cases with BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative ALL.

Materials and methods. The study presents the analysis of three females of 31, 43 and 67 years old with ALL, treated at the Institute of Oncology of Moldova in 2012-2021. Diagnoses were confirmed by cytochemical examination of the bone marrow (BM), immunophenotyping and quantitative real-time PCR of the peripheral blood (PB).

Results. A 43-year-old patient with a 3-year history of cured left breast cancer presented to the hematology department with moderate hepatosplenomegaly, leukocytosis 75000/ μL , and elevated lactate dehydrogenase (LDH) value to 570 U/L in PB and 55% L3 blast cell in BM. The BCR-ABL1-p210 transcript was 44.65%. Patients with BCR-ABL1-ALL had slight hepatosplenomegaly, normal levels of LDH in PB. A 31-year-old patient had leukocytosis of 14000/ μL and blast cell count in BM of 70%. A 67-year-old patient had leukopenia 1900/ μL , lymphocytosis 69% in PB and 83.3% of blast cells in BM. The ALL-BFM regimen was administered as first-line therapy. Complete hematologic response (HR) was achieved in BCR-ABL1-ALL. The patient with BCR-ABL1+ ALL was transferred to AVAMP protocol in combination with imatinib, achieving an unstable partial HR.

Conclusion. The results of treatment of patients with ALL allow us to consider more severe spleno- and hepatomegaly, high leukocytosis and lactate dehydrogenase level in PC, L3 type and a positive p210 transcript of the BCR-ABL1 gene, as unfavorable prognostic factors.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, p210 BCR-ABL1 transcript, treatment, targeted chemotherapy, prognosis

For citation: Musteata VG. BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukaemia: description of three clinical cases and literature review. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(1):143-148. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148

Сведения об авторе

Мустяцэ Василий Георгиевич, канд. мед. наук, доц. дисциплины гематологии, Государственный Университет Медицины и Фармации «Н. Тестемицану», Институт Онкологии, Молдова, 2025, г. Кишинэу, ул. Тестемицану, 30; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9471-7170>, vasile.musteata@usmf.md; +37368595778.

Musteata Vasile Gheorghe, PhD (Med.), Associate Prof., the Discipline of hematology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Institute of Oncology, 30 Testemitanu st., Chisinau, the Republic of Moldova, MD-2025, vasile.musteata@usmf.md, +37368595778, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-7170>.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2022 ГОДУ, ТОМ 68

I. Обзоры

1. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Кривошеева Л.В., Лесовая Е.А., Соленова Л.Г., Якубовская М.Г. Канцерогенная опасность «неканцерогенных» соединений. № 1, стр. 7–16.
2. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н. Предиктивные молекулярно-генетические тесты в клинической онкологии. № 1, стр. 17–28.
3. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Малкова А.М., Каледина Е.А., Беляк Н.П. Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений. № 1, стр. 29–33.
4. Панышин Г.А. Первичный рак молочной железы в сочетании с первичными злокачественными опухолями головного мозга (краткий обзор литературы). № 1, стр. 34–37.
5. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Маношкина Е.М., Ступак В.С. Роль пандемии новой коронавирусной инфекции в формировании динамики основных показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». № 2, стр. 131–139.
6. Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Особенности наследственного TP53-ассоциированного опухолевого синдрома. № 2, стр. 140–148.
7. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Новиков С.Н., Барчук А.А., Тарков С.А., Канаев С.В., Костицын К.А., Нефедова А.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю. Возможности хирургического лечения больных раком легкого с метастатическим поражением плевры. № 2, стр. 149–158.
8. Харатегзов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., Милакин А.Г., Статешный О.Н., Лейман И.А. Неoadьювантная и адьювантная иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого (обзор литературы). № 2, стр. 159–168.
9. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Хмелевский Е.В., Кононова Е.В. Радиационно-индуцированная ишемическая болезнь сердца. № 2, стр. 169–177.
10. Самсонов Д.В., Карачун А.М. Качество жизни у больных раком прямой кишки при постоянной стоме и низком колоректальном анастомозе. № 2, стр. 178–181.
11. Титов А.А., Агарков Н.М., Митихина М.С. Проблемы онкологов и онкологических больных, связанные с пандемией COVID-19. № 3, стр. 245–250.
12. Мнихович М.В., Безуглова Т.В., Буньков К.В., Зорин С.Н., Романов А.В., Мишина Е.С., Камаль Халави Скафи. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы. № 3, стр. 251–259.
13. Имянитов Е.Н., Филипенко М.Л., Кекеева Т.В., Демидова И.А. Практические аспекты тестирования наследственных мутаций в генах BRCA1/2: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. № 3, стр. 260–266.
14. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы и края резекции R1 в зависимости от гистологических характеристик и молекулярно-биологических типов рака молочной железы. № 3, стр. 267–272.
15. Мортада В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Амиров Н., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бессонов А.А., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Беляев А.М. Рак молочной железы. Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы. № 3, стр. 273–285.
16. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. № 4, стр. 381–392.
17. Бухаров А.В., Державин В.А., Каприн А.Д., Харченко Н.В., Запиров Г.М., Ван Ц. Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости. № 4, стр. 393–402.
18. Заборовский Н.С., Трофимов А.А., Лыков И.С., Михайлов И.М., Михайлов Д.А., Смекаленков О.А., Масевнин С.В., Машенкова Т.А., Мысова А.В., Богомаз М.С., Шабинская В.И., Левченко Е.В., Пташников Д.А. En bloc спондилэктомия солитарных метастазов в позвоночнике: анализ серии случаев и обзор литературы. № 4, стр. 403–412.
19. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Барчук А.А., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Зозуля А.Ю., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Тарков С.А., Аристидов Н.Ю. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении первичных и метастатических опухолевых поражений позвоночника. № 4, стр. 413–426.
20. Андреев В.Г., Акки Э.Д., Барышев В.В., Севрюков Ф.Е., Польшин В.В., Рожнов В.А., Вдовина С.Н., Панкратов В.А. Пострадиационные вторые злокачественные опухоли после

- комбинированного лечения заболеваний верхних дыхательных путей. Обзор литературы и описание клинических наблюдений. № 4, стр. 427–433.
21. Панышин Г.А. Технологические достижения в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга. № 4, стр. 434–438.
 22. Кит О.И., Жукова Г.В., Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Фадеев Н.Б., Лукбанова Е.А., Шихлярова А.И. Противоопухолевые факторы природного происхождения и некоторые подходы к разработке эффективных схем фитотерапии в онкологии (обзор литературы с включением результатов собственных исследований). № 5, стр. 527–538.
 23. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Полькин В.В., Ильин А.А., Крылов В.В., Плугарь А.К., Иванов С.А., Каприн А.Д. Кожная токсичность при таргетной терапии злокачественных новообразований (обзор литературы). № 5, стр. 539–547.
 24. Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б., Карачун А.М. Стратегия «Watch & Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами? № 5, стр. 548–554.
 25. Вerveкин И.В., Трушин А.А., Курсенко Р.В., Зайцев Д.А., Беляев М.А., Захаренко А.А. Эмбрионально-ориентированная хирургия рака головки поджелудочной железы. № 5, стр. 555–564.
 26. Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Николенко В.Н., Панферова О.И. Роль биомаркеров ротовой жидкости в диагностике рака слизистой оболочки полости рта. № 5, стр. 565–570.
 27. Бурлов Н.Н., Хрыков Г.Н., Алексеев С.М. Доказательная медицина сегодня – преимущества и недостатки (литературный обзор). № 5, стр. 571–575.
 28. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Толмачев И.В., Стариков Ю.В., Старикова Е.Г., Каверина И.С. Искусственный интеллект в онкологии: области применения, перспективы и ограничения. № 6, стр. 691–699.
 29. 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. № 6, стр. 700–707.
 30. Голубев А.Г., Анисимов В.Н. Системные факторы противодействия вкладу обратимых переходов злокачественных клеток между фенотипическими состояниями в резистентность к терапии. № 6, стр. 708–716.
 31. Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Гагуа К.Э., Аристов 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. № 6, стр. 717–724.
 32. 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*, *ptas* мутации. № 6, стр. 725–732.
- ## II. Статистика и ранняя диагностика
33. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: одногодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). № 1, стр. 38–47.
 34. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). № 3, стр. 286–293.
 35. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Погодичная летальность, медиана выживаемости, выживаемость больных. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). № 3, стр. 294–302.
 36. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди мужского населения, распространенность и выживаемость больных. (Популяционное исследование на уровне федерального округа). № 3, стр. 303–312.
 37. Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М., Левченко Е.В. Эпидемиология и выживаемость больных раком легкого, влияние COVID-19 (клинико-популяционное исследование). № 5, стр. 576–588.
- ## III. Оригинальные статьи, краткие сообщения, доклады и демонстрации на заседаниях Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- А. Клиника, диагностика, лечение, профилактика, некоторые вопросы патогенеза опухолей человека, организация онкологической помощи
38. Миннихметов И.Р., Кагирова Э.М., Машков О.И., Хусаинова Р.И. Поиск патогенных изменений в генах BRCA1/2 у пациентов с раком

- молочной железы и яичников с использованием технологии массового параллельного секвенирования. № 1, стр. 48–54.
39. Онофрийчук И.М., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Трегубова А.В., Запиров Г.М. Возможность выполнения органосохранного лечения у больных раком молочной железы при носительстве мутаций в генах BRCA 1, BRCA 2, CHEK 2. № 1, стр. 55–59.
 40. Брагина О.Д., Чернов В.И., Деев С.М., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Лукина Н.М., Гольдберг В.Е., Толмачев В.М. Сравнительный анализ использования меченных технецием-99m рекомбинантных таргетных молекул в дозировках 1000 и 2000 мкг для радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. № 1, стр. 60–65.
 41. Солодкий В.А., Панышин Г.А., Петровский В.Ю., Измайлов Т.Р., Титова В.А. Рак слизистой оболочки органов полости рта (рак языка, дна рта, нижней челюсти, щеки) / губы: современные терапевтические технологии. № 1, стр. 66–74.
 42. Стогова Н.А. Клинико-морфологические аспекты сочетания туберкулёза и рака лёгких. № 1, стр. 75–79.
 43. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А., Черярина Н.Д., Горошинская И.А., Самойленко Н.С., Шапошников А.В., Сидоренко Ю.С. Уровень стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях больных раком желудка. № 1, стр. 80–84.
 44. Спирина Л.В., Тарасова А.С., Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Августинович А.В., Афанасьев С.Г., Павлова А.И., Кондакова И.В. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. № 1, стр. 85–90.
 45. Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А., Вердиев Н.Д., Жаринов Г.М. Плотность простатспецифического антигена как предиктор биохимического рецидива после радикальной простатэктомии. № 1, стр. 91–98.
 46. Романько А.А., Преображенская Е.В., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Мулкиджан Р.С., Кривошеева Е.А., Имянитов Е.Н. ПЦР, как эффективный скрининговый метод выявления транслокаций с участием генов NTRK при немелкоклеточном раке легкого. № 2, стр. 182–187.
 47. Дегтярёва Е.А., Проценко С.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике. № 2, стр. 188–199.
 48. Казиева Л.Ю., Чернышов С.В., Алимова Ю.В., Рыбаков Е.Г. Онкологические результаты трансанальной тотальной мезоректумэктомии. № 2, стр. 200–208.
 49. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Гуляев А.В., Цикоридзе М.Ю., Захаров Е.А. Стратегия радикального хирургического лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями панкреатодуоденальной зоны. № 2, стр. 209–214.
 50. Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., Пономарева О.И., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Мережко Ю.О., Канаев С.В. Влияние интрафракционных смещений при проведении стереотаксической лучевой терапии рака предстательной железы на финальное распределение дозы. № 2, стр. 215–223.
 51. Жерко И.Ю., Науменко Л.В., Жилиева Е.П., Евмененко А.А., Корсик В.Ю., Портянко А.С. Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование. № 2, стр. 224–231.
 52. Абдугафарова Н.А., Умарова С.Г., Джураев А.С. Роль цитоморфологических исследований в скрининге рака шейки матки в Республике Таджикистан. № 2, стр. 232–238.
 53. Валитова А.А., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Черная А.В., Попова Н.В., Данилов В.В., Канаев С.В. Определение ОФЭКТ-КТ топографии сигнальных лимфоузлов для планирования лучевой терапии рака молочной железы. № 3, стр. 313–321.
 54. Емельянов А.С., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Черная А.В., Новиков С.Н., Гиголаева Л.П., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Амиров Н.С., Чаннов В.С., Ерещенко С.С., Донских Р.В., Зернов К.Ю., Семиглазов В.Ф. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных РМЖ категории cN+ перешедших в категорию усN0 после неoadьювантной терапии. № 3, стр. 322–332.
 55. Топузov Э.Э., Орлова Р.В., Аршба Э.А., Скворцов В.А. Влияет ли суммарный размер опухоли при мультифокальном/мультицентричном раке молочной железы на выживаемость? № 3, стр. 333–341.
 56. Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф., Мизипова Г.И. Объективная оценка эффективности методов интраоперационной профилактики образования серомы после аксиллярной лимфатической диссекции. № 3, стр. 342–347.
 57. Шатова Ю.С., Пржедецкий Ю.В., Пржедецкая В.Ю., Ващенко Л.Н., Шевченко Н.А., Черникова

- Е.Н. Одномоментная одноэтапная препекторальная реконструкция молочной железы имплантами различного типа: текстурированные vs полиуретановые. № 3, стр. 348–353.
58. Орлова Р.В., Топузов Э.Э., Криворотко П.В., Вахитова А.А., Глузман М.И., Осидзе Л.Д. Промежуточные результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования VOG-01: «Оценка эффективности неоадьювантной комбинированной гормонотерапии у пременопаузальных больных с ER+ HER2- раком молочной железы». № 3, стр. 354–361.
59. Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Сагакянц А.Б., Сторожакова А.Э., Лысенко И.Б., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В., Гайсултанова Я.С. Количество циркулирующих опухолевых клеток, факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы в процессе неоадьювантной химиотерапии. № 3, стр. 362–366.
60. Карасев В.Е., Исмагилов А.Х. Влияние психоэмоционального состояния на развитие локальных рецидивов у пациенток с раком молочной железы после реконструктивных операций. № 3, стр. 367–373.
61. Ковалева И.В., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. № 4, стр. 439–444.
62. Богатиков А.А., Кузьмичев А.С., Чухловин А.Б. Ретроспективная оценка влияния генов системы протеолиза на течение папиллярного рака щитовидной железы у оперированных больных. № 4, стр. 445–449.
63. Исаев П.А., Польшин В.В., Петров Л.О., Ильин А.А., Панасейкин Ю.А., Плуگارь А.К., Агабабян Т.А., Исаева А.Г., Иванов С.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение метастазов медуллярного рака щитовидной железы в печень. № 4, стр. 450–456.
64. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю. Использование результатов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ на этапах предоперационной терапии у больных раком молочной железы. № 4, стр. 457–463.
65. Демешко П.Д., Каленик О.А., Поддубный К.В., Гиземова О.А. Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. № 4, стр. 464–472.
66. Чугуев А.С., Кобылецкая Т.М., Беликова А.А., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В. Локальное прогрессирование по результатам исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме. № 4, стр. 473–480.
67. Котова Е.С., Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Яровая В.А. Многопольная брахитерапия мультифокальной ретинобластомы. № 4, стр. 481–488.
68. Беликова А.А., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В. Варианты буста после облучения всего объема головного мозга у больных немелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы. № 4, стр. 489–497.
69. Сидибе Н., Солодкий В.А., Сотников В.М. Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения, и химиотерапии. № 4, стр. 498–506.
70. Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Частота и спектр наследственных мутаций в гене TP53 в обширном исследовании российских пациенток с раком молочной железы. № 5, стр. 589–597.
71. Борискин Н.В., Авдалян А.М., Корюков М.А., Шилов А.В., Оскорбин И.П., Проценко Д.Н., Филипенко М.Л. Иммуногистохимический профиль белков контроля клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки атипического альвеолярного эпителия легкого с диффузным альвеолярным повреждением, вызванном COVID-19, в сравнении с аденокарциномой легкого. № 5, стр. 598–604.
72. Тюрин В.И., Алексахина С.Н., Анускина А.А., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В., Преображенская Е.В., Романько А.А., Соколенко А.П., Харитоновна Е.Д., Того А.В., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Использование комбинированного ПЦР-подхода для выявления транслокаций генов ALK, ROS1, RET в опухолях лёгкого. № 5, стр. 605–613.
73. Югай В.В., Никулин М.П., Козлов Н.А., Мазуренко Н.Н., Архири П.П., Филоненко Д.А., Абу-Хайдар О.Б., Стилиди И.С. Клинико-морфологические характеристики пациентов гастроинтестинальной стромальной опухоли с дефицитом сукцинатдегидрогеназы. № 5, стр. 614–621.
74. Киселева Е.В., Нефедьев Ф.С., Захаренко А.А., Зарайский М.И. Модель прогнозирования колоректального рака, основанная на определении уровня экспрессии микроРНК-21 в слюне и плазме. № 5, стр. 622–627.

75. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Ибрагимов З.Н., Трифанов Ю.Н., Бондарев Н.Э., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Константинова Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М., Имянитов Е.Н. Проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомидин С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным РЯ (NCT04747717). № 5, стр. 628–638.
76. Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И., Агаев Д.К., Усманова Е.Б., Вассерман Л.И., Исурина Г.Л. Динамика основных параметров качества жизни пациентов с опухолями костей таза после эндопротезирования индивидуальными имплантами. № 5, стр. 639–649.
77. Варуха А.П., Воробцова Е.С. Социальная работа в онкологии. № 5, стр. 650–657.
78. Захаренко А.А., Беляев М.А., Вerveкин И.В., Багненко С.Ф. Применение метода интраоперационной внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местно-распространенного рака желудка с цитологически-негативными смывами с брюшины: протокол клинического исследования GASPACCO. № 6, стр. 733–740.
79. Титов С.Е., Лукьянов С.А., Козорезова Е.С., Деменков П.С., Сергийко С.В., Верякина Ю.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Гостимский А.В. Валидация дооперационной диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора. № 6, стр. 741–751.
80. Омарова Д.Ф., Зикиряходжаев 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. № 6, стр. 752–757.
81. 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. № 6, стр. 758–767.
82. 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. № 6, стр. 768–774.
83. Алиев Ф.Ш, Алиев В.Ф. Органная дисфункция как фактор риска послеоперационных осложнений хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости. № 6, стр. 775–779.
84. 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. № 6, стр. 780–785.
85. 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., Бейнарович 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. № 6, стр. 786–796.
86. 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. № 6, стр. 797–804.
87. 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. № 6, стр. 805–815.
88. Губанова Е.Г., Ящук А.Г., Мусин И.И., Батталова Г.Ю., Даутова Л.А., Измайлов А.А. Сравнение лапароскопически ассистированной трансвагинальной гистерэктомией по Шаута-Амрейху с абдоминальной радикальной гистерэктомией при инвазивном раке шейки матки. № 6, стр. 814–819.
89. Хабарова Р.И., Кулева С.А. Искусственный интеллект в диагностике доброкачественных новообразований кожи у пациентов детского возраста. Интеграция нейронной сети в мобильное приложение. № 6, стр. 820–826.
90. 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. № 6, стр. 827–832.

Б. Экспериментальные исследования

91. Дубровская В.Ф., Самойлович М.П., Костеников Н.А., Кованько Е.Г., Шашкова О.А., Терехина Л.А., Мухина М.С. Изменения параметров внутриопухолевых и дистанционно расположенных микрососудов в процессе роста глиобластомы, имплантированной в мозг крыс. № 1, стр. 113–117.
92. Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Самойлович М.П., Кованько Е.Г., Шашкова О.А., Терехина Л.А. Сравнительное изучение метастазирования глиобластомы (глиома С6), имплантированной в мозг или скелетную мышцу крыс. № 4, стр. 507–512.

IV. Дискуссии

93. Имянитов Е.Н., Проценко С.А., Семиглазова Т.Ю. Взаимозаменяемость противоопухолевых лекарственных препаратов. № 6, стр. 833–838.

V. Клинический случай

94. Сычева И.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Сочетание поздних лучевых повреждений органов малого таза у больной после химиолучевого лечения рака шейки матки IIB ст. cT2bN0M0 и их лечение (клинический пример). № 1, стр. 99–105.
95. Топузов М.Э., Басок С.М., Кустов П.В., Абинов О.А. Суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии, как метод выбора оперативного лечения гигантской ангиомиолипомы почки. № 1, стр. 106–108.
96. Топузов М.Э., Басок С.М., Топузов Р.Э., Кустов П.В., Абинов О.А. Метакронный метастаз почечно-клеточного рака через 21 год после операции. № 1, стр. 109–112.
97. Бусько Е.А., Козубова К.В., Амелина И.Д., Сапронов П.А., Туркевич Е.А., Смирнова В.О., Костромина Е.В., Кадырлеев Р.А.,

Любимская Э.С., Байрамова А.Б.К., Шевкунов Л.Н., Багненко С.С., Карачун А.М. Редкое клиническое наблюдение: склерозирующая ангиоматозная узловая трансформация селезенки. Корреляционный анализ лучевой картины с патоморфологическими данными. № 4, стр. 513–519.

98. Масникова У.К., Мирочник М.В., Бакланова О.В., Демичев Э.Д., Тараненко А.В., Манькова Т.Л., Орыщак С.В., Дворниченко В.В. Метастаз рака почки в язык и кожу нижнего века, клинический случай. № 5, стр. 658–665.
99. Кит О.И., Харагезов Д.А., Милакин А.Г., Мирзоян Э.А., Лазутин Ю.Н., Сугак Е.Ю., Сухарь И.А. Первичная липосаркома переднего средостения у больного перенесшего вирусную пневмонию. № 5, стр. 666–673.
100. Атюков А., Петров А.С., Скороход А.А., Земцова И.Ю., Новикова О.В., Мищеряков С.А., Мартынихина М.С., Жемчугова-Зеленова О.А., Яблонский П.К. Успешный опыт выполнения одномоментной видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии и видеоторакоскопической бронхопластической лобэктомии при центральном раке левого легкого. № 5, стр. 674–684.
101. Падруль М.М., Статных Н.В., Гоффман Т.П., Полякова Т.В. Клинический случай сочетания доношенной беременности и рака желудка. № 6, стр. 839–845.
102. 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. № 6, стр. 846–853.

VI. Юбилей

103. Академику Российской академии наук Е.Л. Чойнзону – 70 лет. № 6, стр. 854–856.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на библиографический указатель)

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| АБДУГАФФАРОВА Н.А. 52 | БЕЛИЦКИЙ Г.А. 1 |
| АБИНОВ О.А. 95, 96 | БЕЛЫШЕВА Т.С. 32 |
| АБУ-ХАЙДАР О.Б. 73 | БЕЛЯЕВ А.М. 15, 75 |
| АВГУСТИНОВИЧ А.В. 44 | БЕЛЯЕВ М.А. 25, 78 |
| АВДАЛЯН А.М. 71 | БЕЛЯК Н.П. 3 |
| АГАБАБЯН Т.А. 63 | БЕРЛЕВ И.В. 75 |
| АГАЕВ Д.К. 76 | БЕССОНОВ А.А. 15 |
| АГАРКОВ Н.М. 11 | БОГАТИКОВ А.А. 62 |
| АЙТБАЕВ К.А. 87 | БОГОМАЗ М.С. 18 |
| АККИ Э.Д. 20 | БОГОМОЛОВ О.А. 45 |
| АКУЛОВА И.А. 53 | БОЛОТИНА Л.В. 84 |
| АЛЕКСАХИНА С.Н. 2, 72 | БОНДАРЕВ Н.Э. 75 |
| АЛЕКСЕЕВ С.М. 27 | БОНДАРЧУК Я.И. 15 |
| АЛИЕВ В.Ф. 83 | БОРИСКИН Н.В. 71 |
| АЛИЕВ Ф.Ш. 83 | БОРОДАВИНА Е.В. 23 |
| АЛИМОВА Ю.В. 48 | БОСИЕВА А.Р. 80 |
| АМЕЛИНА И.Д. 97 | БРАГИНА О.Д. 40, 64 |
| АМИРОВ Н.С. 15, 54 | БРЯНЦЕВА Ж.В. 53 |
| АНДРЕЕВ В.Г. 20 | БУКУЕВ Н.М. 87 |
| АНИСИМОВ В.Н. 30 | БУНЬКОВ К.В. 12, 29 |
| АНТИПОВ Ф.Е. 19, 31 | БУРЛОВ Н.Н. 27 |
| АНУСКИНА А.А. 72 | БУСЬКО Е.А. 15, 54, 97 |
| АПАЛЬКО С.В. 82 | БУХАРОВ А.В. 17 |
| АРИСТИДОВ Н.Ю. 7, 19, 31 | ВАЛИТОВА А.А. 53 |
| АРСЕНЬЕВ А.И. 7, 19, 31, 86 | ВАН Ц. 17 |
| АРСЕНЬЕВ Е.А. 31 | ВАРУХА А.П. 77 |
| АРТЕМЬЕВА А.С. 54 | ВАСИЛЬЕВА Е.В. 6, 70 |
| АРХИРИ П.П. 73 | ВАССЕРМАН Л.И. 76 |
| АРШБА Э.А. 55 | ВАХИТОВА А.А. 58 |
| АТЮКОВ А. 100 | ВАЩЕНКО Л.Н. 57 |
| АФАНАСЬЕВ С.Г. 44 | ВДОВИНА С.Н. 20 |
| АХОБЕКОВ А.А. 9 | ВЕРВЕКИН И.В. 25, 78 |
| БАГНЕНКО С.С. 97 | ВЕРДИЕВ Н.Д. 45 |
| БАГНЕНКО С.Ф. 78 | ВЕРЯСКИНА Ю.А. 79 |
| БАЙКОВ В.В. 85 | ВЛАДИМИРОВА Л.Ю. 59 |
| БАЙРАМОВА А.Б.К. 97 | ВОЛКОВ Н.П. 85 |
| БАКЛАНОВА О.В. 98 | ВОРОБЦОВА Е.С. 77 |
| БАЛЛЮЗЕК М.Ф. 102 | ВОРОБЬЕВ С.Л. 79 |
| БАНДОВКИНА В.А. 43 | ГАГУА К.Э. 7, 31 |
| БАРЧУК А.А. 7, 31, 19 | ГАЙСУЛТАНОВА Я.С. 59 |
| БАРЫШЕВ В.В. 20 | ГАРБУКОВ Е.Ю. 64 |
| БАСОК С.М. 95, 96 | ГЕВОРКЯН Ю.А. 43 |
| БАТТАЛОВА Г.Ю. 88 | ГЕРАСИМОВ В.А. 66, 68 |
| БАХИДЗЕ Е.В. 75 | ГИГОЛАЕВА Л.П. 15, 54 |
| БЕЗУГЛОВА Т.В. 12, 29 | ГИЗЕМОВА О.А. 65 |
| БЕЙНАРОВИЧ А.В. 85 | ГЛУЗМАН М.И. 58 |
| БЕЛИКОВА А.А. 66, 68 | ГОЛАНОВ А.В. 67 |

ГОЛУБЕВ А.Г. 30	ЗЕМЛЯНОЙ В.П. 49
ГОЛЬДБЕРГ В.Е. 40	ЗЕМЦОВА И.Ю. 100
ГОРОДНОВА Т.В. 75	ЗЕРНОВ К.Ю. 15, 54
ГОРОШИНСКАЯ И.А. 43	ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д. 14, 39, 80
ГОСТИМСКИЙ А.В. 79	ЗОЗУЛЯ А.Ю. 19, 31
ГОТОВЧИКОВА М.Ю. 50	ЗОРИН С.Н. 12, 29
ГОФФМАН Т.П. 101	ЗЮЗГИН И.С. 85
ГРИГОРЬЕВА М.В. 85	ИБРАГИМОВ З.Н. 75
ГУБАНОВА Е.Г. 88	ИВАНОВ С.А. 23, 63, 94
ГУЛЯЕВ А.В. 49	ИВАНЦОВ А.О. 75
ГУСАК А.А. 85	ИЕВЛЕВА А.Г. 2, 47, 72
ГУСЕЙНОВ К.Д. 75	ИЗМАЙЛОВ А.А. 88
ДАНИЛОВ В.В. 53	ИЗМАЙЛОВ Т.Р. 41
ДАУТОВА Л.А. 88	ИЛЬИН А.А. 23, 63
ДАЦЕНКО П.В. 66, 68	ИЛЬИН Н.Д. 31, 50, 86
ДВОРНИЧЕНКО В.В. 98	ИМЯНИТОВ Е.Н. 2, 6, 13, 46, 47, 70, 72, 75, 81, 93
ДЕГТЯРЕВ А.М. 81	ИСАЕВ П.А. 23, 63
ДЕГТЯРЁВА Е.А. 47	ИСАЕВА А.Г. 63
ДЕЕВ С.М. 40	ИСАКОВА Ж.Т. 87
ДЕМЕНКОВ П.С. 79	ИСМАГИЛОВ А.Х. 56, 60
ДЕМЕШКО П.Д. 65	ИСУРИНА Г.Л. 76
ДЕМИДОВА И.А. 13	КАБАНОВ С.Н. 59
ДЕМИЧЕВ Э.Д. 98	КАВЕРИНА И.С. 28
ДЕМЧЕНКОВА М.В. 85	КАГИРОВА Э.М. 38
ДЕРЖАВИН В.А. 17	КАДЫРЛЕЕВ Р.А. 97
ДЖЕНКОВА Е.А. 43	КАЗИЕВА Л.Ю. 48
ДЖУРАЕВ А.С. 52	КАЗУБСКАЯ Т.П. 32
ДОБРОДЕЕВ А.Ю. 44	КАЛАБАНОВА Е.А. 59
ДОНСКИХ Р.В. 54	КАЛЕДИНА Е.А. 3
ДОРОШЕНКО А.В. 64	КАЛЕНИК О.А. 65
ДУБРОВСКАЯ В.Ф. 91, 92	КАМАЛЕТДИНОВ И.Ф. 56
ЕВМЕНЕНКО А.А. 51	КАМАЛЬ ХАЛАВИ СКАФИ. 12
ЕМЕЛЬЯНОВ А.С. 15, 54	КАНАЕВ С.В. 7, 15, 19, 31, 50, 53
ЕНАЛДИЕВА Д.А. 15	КАПЛАНОВ К.Д. 85
ЕРЕЩЕНКО С.С. 15, 54	КАПЛИЕВА И.В. 43
ЕРОФЕЕВА Л.М. 29	КАПРИН А.Д. 14, 17, 23, 63, 66, 68, 80, 94
ЖАРИНОВ Г.М. 45	КАРАНДАШОВ В.К. 86
ЖЕМЧУГОВА-ЗЕЛЕНОВА О.А. 100	КАРАСЕВ В.Е. 60
ЖЕРКО И.Ю. 51	КАРАЧУН А.М. 10, 24, 97
ЖИЛЬЦОВА Е.К. 15, 54	КЕКЕЕВА Т.В. 13
ЖИЛЯЕВА Е.П. 51	КИПЕНЬ В.Н. 87
ЖУКОВА Г.В. 22	КИРСАНОВ К.И. 1
ЖУКОВА Н.В. 3	КИСЕЛЕВА Е.В. 74
ЗАБОРОВСКИЙ Н.С. 18	КИТ О.И. 22, 43, 99
ЗАГРЕБИН Ф.А. 81	КЛОЧКОВА Т.Г. 82
ЗАЙЦЕВ Д.А. 25	КНЕЕВ А.Ю. 45
ЗАПИРОВ Г.М. 17, 39	КОБЫЛЕЦКАЯ Т.М. 66
ЗАРАЙСКИЙ М.И. 74	КОБЯКОВА О.С. 5
ЗАХАРЕНКО А.А. 25, 74, 78	КОВАЛЕВА И.В. 61
ЗАХАРОВ Е.А. 49	КОВАЛЕНКО С.Ф. 82
ЗЕЛЬЧАН Р.В. 40, 64	КОВАНЬКО Е.Г. 91, 92

КОЗЛОВ Н.А. 73	МАЙДИН М.А. 81
КОЗЛОВА В.М. 32	МАЛКОВА А.М. 3
КОЗОРЕЗОВА Е.С. 79	МАНОШКИНА Е.М. 5
КОЗУБОВА К.В. 97	МАНЬКОВА Т.Л. 98
КОМЯХОВ А.В. 15, 54	МАРТЫНИХИНА М.С. 100
КОНДАКОВА И.В. 44, 61	МАСЕВНИН С.В. 18
КОНДРАХИНА И.Н. 90	МАСНИКОВА У.К. 98
КОНОНОВА Е.В. 9	МАШЕНКОВА Т.А. 18
КОНСТАНТИНОВА Е.В. 75	МАШКОВ О.И. 38
КОРНИЕЦКАЯ А.Л. 84	МАШКОВА М.В. 102
КОРСИК В.Ю. 51	МЕДВЕДЕВА А.А. 40, 64
КОРЮКОВ М.А. 71	МЕДВЕДЕВА Н.В. 85
КОСТЕНИКОВ Н.А. 91, 92	МЕЛЬНИК Ю.С. 19, 31, 50, 53
КОСТИЦЫН К.А. 7	МЕРАБИШВИЛИ В.М. 16, 33–37
КОСТРОМИНА Е.В. 97	МЕРЕЖКО Ю.О. 19, 31, 50, 86
КОСТРОМИЦКИЙ Д.Н. 44	МЕХЕДА Л.В. 32
КОТИВ Х.Б. 75	МЕШКОВА И.Е. 75
КОТОВА Е.С. 67	МИЗИПОВА Г.И. 56
КОЧЕСОКОВА Д.Л. 81	МИКАЙЛОВ И.М. 18
КОЧУРОВА Е.В. 26	МИКАЯ Н.А. 75
КРЖИВИЦКИЙ П.И. 53, 54	МИЛАКИН А.Г. 8, 99
КРИВОРОТЬКО П.В. 15, 53, 54, 58	МИННИАХМЕТОВ И.Р. 38
КРИВОШЕЕВА Е.А. 46	МИРЗОЯН Э.А. 8, 99
КРИВОШЕЕВА Л.В. 1	МИРОЧНИК М.В. 98
КРЫЛОВ В.В. 23	МИТИХИНА М.С. 11
КСЕНЗОВА Т.И. 85	МИТЮШКИНА Н.В. 46, 72
КУБАНОВ А.А. 90	МИХАЙЛОВ Д.А. 18
КУДАСОВА Е.О. 26	МИХАЙЛОВА Н.Б. 85
КУЗИН С.О. 102	МИШИНА Е.С. 12
КУЗЬМИЧЕВ А.С. 62	МИЩЕРЯКОВ С.А. 100
КУЛАГИН А.Д. 85	МНИХОВИЧ М.В. 12, 29
КУЛЕВА С.А. 89	МОИСЕЕНКО А.Б. 24
КУЛИГИНА Е.Ш. 72	МОРТАДА В.В. 15, 54
КУЛЬБАКИН Д.Е. 28	МОРТАДА М.М. 15
КУРСЕНКО Р.В. 25	МОСКВИЧЕВА Л.И. 84
КУСТОВ П.В. 95, 96	МУЛКИДЖАН Р.С. 46
ЛАВРИНОВИЧ О.Е. 75	МУСАЕЛЯН А.А. 81
ЛАЗУТИН Ю.Н. 8, 99	МУСИН И.И. 88
ЛАНТУХОВ Д.В. 82	МУХИНА М.С. 91
ЛЕВАНОВ А.Н. 85	МЫСОВА А.В. 18
ЛЕВЧЕНКО Е.В. 18, 37	НАУМЕНКО Л.В. 51
ЛЕЙМАН И.А. 8	НЕФЕДОВ А.О. 7, 19, 31
ЛЕПИК К.В. 85	НЕФЕДОВА А.В. 7
ЛЕСОВАЯ Е.А. 1	НЕФЕДЬЕВ Ф.С. 74
ЛУКБАНОВА Е.А. 22	НИКОЛАЕВ К.С. 15, 54
ЛУКИНА Н.М. 40	НИКОЛЕНКО В.Н. 26
ЛУКЪЯНОВ С.А. 79	НИКУЛИН М.П. 73
ЛЫКОВ И.С. 18	НОВИКОВ Р.В. 31, 50, 86
ЛЫСЕНКО И.Б. 59	НОВИКОВ С.Н. 7, 15, 19, 31, 50, 53, 54, 86
ЛЮБИМСКАЯ Э.С. 97	НОВИКОВА О.В. 100
МАЗУРЕНКО Н.Н. 73	ОДИНЦОВА С.В. 81

ОМАРОВА Д.Ф. 80	САМОЙЛОВА О.С. 85
ОНОФРИЙЧУК И.М. 39	САМОЙЛОВИЧ М.П. 91, 92
ОРЛОВ С.В. 81	САМСОНОВ Д.В. 10, 24
ОРЛОВА Р.В. 3, 55, 58	САПРОНОВ П.А. 97
ОРЫЩАК С.В. 98	САРИБЕКЯН Э.К. 39
ОСИДЗЕ Л.Д. 58	СЕВРЮКОВ Ф.Е. 20
ОСКОРБИН И.П. 71	СЕМИГЛАЗОВ В.В. 15
ПАВЛОВА А.И. 44	СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 15, 54
ПАДРУЛЬ М.М. 101	СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 93
ПАНАСЕЙКИН Ю.А. 63	СЕМИСАЖЕНОВ В.А. 90
ПАНКРАТОВ В.А. 20	СЕРГИЙКО С.В. 79
ПАНФЕРОВА О.И. 26	СИГУА Б.В. 49
ПАНЬШИН Г.А. 4, 21, 41	СИДЕЛЬНИКОВ Н.И. 22
ПЕСОЦКИЙ Р.С. 15, 54	СИДИБЕ Н. 69
ПЕТРОВ А.С. 100	СИДОРЕНКО Ю.С. 43
ПЕТРОВ Л.О. 63	СКВОРЦОВ В.А. 55
ПЕТРОВСКИЙ В.Ю. 41	СКОРОХОД А.А. 100
ПЛАХОВА К.И. 90	СЛЕПЦОВ И.В. 79
ПЛУГАРЬ А.К. 23, 63	СМЕКАЛЕНКОВ О.А. 18
ПОДДУБНЫЙ К.В. 65	СМИРНОВА В.О. 97
ПОЛКОВНИКОВА И.А. 82	СМИРНОВА О.А. 75
ПОЛЬКИН В.В. 20, 23, 63	СОКОЛЕНКО А.П. 6, 70, 72, 75
ПОЛЯКОВА Т.В. 101	СОЛДАТКИНА Н.В. 43
ПОНОМАРЕВА О.И. 19, 50	СОЛЕНОВА Л.Г. 1
ПОПОВ О.С. 82	СОЛОДКИЙ В.А. 41, 69
ПОПОВА М.О. 85	СОРОКИНА С.С. 32
ПОПОВА Н.В. 53	СОТНИКОВ В.М. 69
ПОРТЯНКО А.С. 51	СОФРОНОВ Д.И. 76
ПОТАПЕНКО В.Г. 85	СПИРИНА Л.В. 44, 61
ПОТИЕВСКАЯ В.И. 9	СТАРИКОВ Ю.В. 28
ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ Е.В. 46, 72	СТАРИКОВА Е.Г. 28
ПРЖЕДЕЦКАЯ В.Ю. 57	СТАРОДУБОВ В.И. 5
ПРЖЕДЕЦКИЙ Ю.В. 57	СТАТЕШНЫЙ О.Н. 8
ПРОТОЩАК В.В. 86	СТАТНЫХ Н.В. 101
ПРОЦЕНКО Д.Н. 71	СТЕПАНОВ И.А. 6, 70
ПРОЦЕНКО С.А. 47, 93, 102	СТИЛИДИ И.С. 73
ПТАШНИКОВ Д.А. 18	СТОГОВА Н.А. 42
РАССКАЗОВА Е.А. 14	СТОРОЖАКОВА А.Э. 59
РЕШЕТОВ И.В. 80	СТУПАК В.С. 5
РОГАЧЕВА Ю.А. 85	СУГАК Е.Ю. 99
РОЖНОВ В.А. 20	СУХАРЬ И.А. 99
РОМАНОВ А.В. 12, 29	СУШЕНЦЕВА Н.Н. 82
РОМАНЬКО А.А. 46, 72	СУШЕНЦОВ Е.А. 76
РУЖИНСКАЯ О.С. 85	СЫЧЕВА И.В. 94
РЫБАКОВ Е.Г. 48	ТАБАГУА Т.Т. 15, 54
РЫБИНА А.Н. 64	ТАРАНЕНКО А.В. 98
САГАКЯНЦ А.Б. 59	ТАРАСОВА А.С. 44
САЙТБУРХАНОВ Р.Р. 90	ТАРКОВ С.А. 7, 19, 31
САМАНЕВА Н.Ю. 59	ТЕРЕХИНА Л.А. 91, 92
САМАРЦЕВА Е.Е. 86	ТИТОВ А.А. 11
САМОЙЛЕНКО Н.С. 43	ТИТОВ С.Е. 79

ТИТОВА В.А. 41	ХУСАИНОВА Р.И. 38
ТИШИНА А.В. 59	ЦИКОРИДЗЕ М.Ю. 49
ТОГО А.В. 72	ЦЫГАНКОВ И.В. 85
ТОЛКАЧЕВ О.Н. 22	ЧАННОВ В.С. 15, 54
ТОЛМАЧЕВ В.М. 40	ЧЕКАЛОВ А.М. 85
ТОЛМАЧЕВ И.В. 28	ЧЕРНАЯ А.В. 53, 54
ТОПУЗОВ М.Э. 95, 96	ЧЕРНИКОВА Е.Н. 57
ТОПУЗОВ Р.Э. 96	ЧЕРНОВ В.И. 40, 64
ТОПУЗОВ Э.Э. 55, 58	ЧЕРНЫШОВ С.В. 48
ТРЕГУБОВА А.В. 39	ЧЕРЯРИНА Н.Д. 43
ТРИФАНОВ Ю.Н. 75	ЧИЖЕВСКАЯ С.Ю. 61
ТРОФИМОВ А.А. 18	ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 28, 61, 103 (О НЕМ)
ТРОФИМОВ Е.И. 32	ЧУГУЕВ А.С. 66
ТРУШИН А.А. 25	ЧУХЛОВИН А.Б. 62
ТУРКЕВИЧ Е.А. 97	ШАБИНСКАЯ В.И. 18
ТЮРИН В.И. 46, 72, 81	ШАПОШНИКОВ А.В. 43
УМАРОВА С.Г. 52	ШАТОВА Ю.С. 57
УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 75	ШАШКОВА О.А. 91, 92
УСМАНОВА Е.Б. 76	ШЕВКУНОВ Л.Н. 97
УСОВ Ф.Н. 80	ШЕВЧЕНКО Н.А. 57
УСПЕНСКАЯ О.С. 85	ШИЛОВ А.В. 71
УШАКОВА Т.Л. 67	ШИМАНСКИЙ В.С. 82
ФАДЕЕВ Н.Б. 22	ШИХЛЯРОВА А.И. 22
ФИЛИПЕНКО М.Л. 13, 71	ШКОЛЬНИК М.И. 45
ФИЛОНЕНКО Д.А. 73	ЩЕЛКОВА О.Ю. 76
ФОМИНА Л.Я. 32	ЩЕРБАК С.Г. 82
ФРАНЦИЯНЦ Е.М. 43, 59	ЮГАЙ В.В. 73
ФРИДМАН М.В. 32	ЮРКОВА Ю.П. 37
ХАБАРОВА Р.И. 89	ЮСУФОВА М.А. 87
ХАЙМАНОВА Д.Г. 102	ЯБЛОНСКИЙ П.К. 100
ХАРАГЕЗОВ Д.А. 8, 99	ЯКОВЛЕВА М.Г. 75
ХАРИТОНОВА Е.Д. 72	ЯКУБОВСКАЯ М.Г. 1
ХАРКЕВИЧ Г.Ю. 32	ЯНУС Г.А. 2
ХАРЧЕНКО Н.В. 17	ЯРОВАЯ В.А. 67
ХМЕЛЕВСКИЙ Е.В. 9	ЯРОВОЙ А.А. 67
ХРЫКОВ Г.Н. 27	ЯЩУК А.Г. 88
ХУГАЕВА Ф.С. 80	

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При подготовке рукописи для направления в редакцию авторам следует руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом требований российских нормативных документов (ГОСТ) и требований ВАК (Высшая аттестационная комиссия РФ), а также принципов и правил международных ассоциаций и организаций, в том числе «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

При подготовке к публикации рекомендуется также учесть международные рекомендации EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [Повышение качества и прозрачности медицинских исследований]):

Тип исследования	Рекомендации
Рандомизированные и нерандомизированные проспективные контролируемые исследования	CONSORT, дополнения
Наблюдательные исследования	STROBE, дополнения
Исследования методов диагностики или скрининга	STARD
Исследования моделей диагностики или прогноза	TRIPOD
Систематические обзоры	PRISMA, дополнения
Преклинические исследования	ARRIVE
Клинико-экономические исследования	CHEERS
Описание клинического наблюдения	CARE, дополнения

Редакция журнала «Вопросы онкологии» руководствуется в своей работе международными этическими правилами научных публикаций, подразумевающими правила порядочности, конфиденциальности, надзора за публикациями, учет возможных конфликтов интересов и др. В своей деятельности редакция следует рекомендациям Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics), а также опирается на опыт авторитетных международных журналов и издательств.

Редакция журнала несет полную ответственность за соблюдение принципов, прописанных в данном положении.

1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ

1.1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Недопустимо предоставление перевода статей (частично или полностью), опубликованных на других языках. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях договор расторгается, и статья снимается с публикации. Рукописи проходят проверку на наличие в тексте неправомерных заимствований. Заимствования без цитирования в рукописях не допускаются. В качестве исключения допускается заимствования без цитирования частей диссертаций одного из авторов статьи. Допускаются заимствования из тезисов, ранее опубликованных одним из авторов статьи, при условии наличия в тексте статьи ссылки с обязательным указанием источника заимствования.

1.2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы.

1.3. Статьи должны соответствовать основным принципам оформления, определёнными настоящими Правилами.

1.4. Авторы несут полную ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала.

1.5. Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации, а также Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

1.6. Статья принимается редакцией к рассмотрению в виде файлов через online-форму на сайте voprosyonkologii.ru. Для подачи статьи необходимо создать учетную запись на сайте журнала. Имена и адреса, указанные Вами при регистрации на сайте voprosyonkologii.ru, будут использованы исключи-

тельно для технических целей: контакта с Вами или с рецензентами (редакторами) в процессе подготовки Вашей статьи к публикации. Они ни в коем случае не будут предоставляться другим лицам и организациям, за исключением случаев, которые прямо определены настоящими правилами. При подаче статьи необходимо в личном кабинете предоставить всю требуемую системой информацию.

1.7. Файлы готовятся на основании шаблонов, загружаемых с сайта журнала. Для подачи статьи загружаются следующие файлы:

- отсканированное письмо-направление от организации, в которой работает автор ответственный за публикацию (формат — pdf, tiff, jpeg, eps). Письмо-направление от учреждения, в котором работает(ют) автор(ы), (шаблон).
- первая страница статьи с подписью всех авторов (шаблон) в формате *.doc, *.docx, *.rtf или *.odt. и в виде скана страницы с подписями авторов (формат — pdf, tiff, jpeg, eps).
- основной текст статьи в формате *.doc, *.docx, *.rtf или *.odt, набранный в предлагаемом шаблоне, соответствующим выбранному типу публикации. Правила работы с шаблонами представлены здесь.

1.8. К публикации принимаются следующие типы статей (шаблоны их оформления доступны по ссылкам):

- обзор литературы, лекция, рекомендации;
- систематический обзор;
- экспериментальное исследование (оригинальная статья);
- клиническое исследование (оригинальная статья);
- протокол клинического исследования (оригинальная статья);
- результаты эпидемиологических/ статистических исследований;
- опыт работы онкологических учреждений;
- дискуссии, краткие сообщения;
- история онкологии;
- описание клинического случая (серии случаев).

1.9. Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материала для публикации. Окончательная версия статьи согласовывается с автором.

1.10. Научные статьи, оформленные не в соответствии с приведенными ниже правилами и не использующие представленные на сайте шаблоны статей и документов соответствующего образца, не принимаются и не рецензируются.

1.11. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

2. РУКОПИСЬ

2.1. Объем полного текста рукописи (лекции, обзоры, протоколы клинических исследований), в том числе резюме, не должен превышать 6000 слов. Объем статей, посвященных оригинальным исследованиям, не более 4000 слов; клинические случаи — в пределах 2000 слов.

2.2. Список литературы не входит в общий объем статьи. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 25 источников, в обзорах литературы — 40-60, в лекциях и других материалах — не более 15.

2.3. Язык статьи. К публикации в журнале принимаются рукописи из любых стран на русском языке. Однако, обязателен перевод метаданных статьи на английский язык (Ф.И.О. авторов, название статьи, официальное название на английском языке учреждений авторов, резюме статьи, ключевые слова, полные сведения об авторах). В случае, если авторы не предоставили метаданных статьи на английском языке или перевод некачественный, то редакция оставляет за собой право вернуть статью на переработку автору. В случае предоставления полного перевода статьи она загружается в виде двух отдельных файлов на русском и иностранном языках, включения переведенных метаданных статьи в русский вариант при этом не требуется.

2.4. Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, ее доработку или исправление, окончательное утверждение для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи (специалисты по статистике, языку, технический персонал и др.), могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/ Acknowledgments» на русском и английском языках.

2.5. Необходимо указывать участие авторов (Contribution) в написании статьи (на русском и английском языках).

2.6. При направлении статьи необходимо предоставить код ORCID для автора и всех соавторов публикации.

2.7. Автор гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемую Издательству статью и несет полную материальную и юридическую ответственность за достоверность ее содержания.

2.8. Разметка страницы, шрифт, формат:

- формат листа А4;
- шрифт Times New Roman;
- кегль 14;
- абзацный отступ (красная строка) 1,25 см;
- межстрочный интервал 1,5;
- сноски постраничные;
- нумерация сносок сплошная;
- поля: верхнее и нижнее 2,5 см, левое 3,5 см, правое 1,5 см;
- единицы измерения даются в СИ;
- употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается;
- все аббревиатуры (кроме общепринятых) должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используются только аббревиатура; малоупотребляемые и узкоспецифические термины должны быть также расшифрованы;
- выделения в тексте можно проводить только курсивом или полужирным начертанием букв, но не подчеркиванием;
- из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»);
- в шаблонах между знаками «~» выделен текст, подлежащий замене, который обозначает и разъясняет информацию, необходимую к внесению в статью в указанном формате (местозаменитель);

Необходимо перед отправкой статьи убедиться, что вся информация между этими знаками (включая знаки), заменена на необходимый текст. Оставшаяся информация между этими знаками должна быть удалена (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить» с использованием опции «Подстановочные знаки»).

2.9. Файлы с текстом статьи, загружаемые в форму для подачи рукописей, должны содержать всю информацию для публикации.

2.10. При описании лекарственных средств должна быть указана активная субстанция или (при наличии) международное непатентованное название (МНН); все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование коммерческих названий препаратов не рекомендовано.

2.11. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок к пище и средств по уходу должно обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

2.12. К статье прилагается минимальное количество иллюстрированного материала в виде таблиц и рисунков. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье.

Допускается включение в статью не более 6 таблиц и рисунков суммарно (например, 3 рисунка и 3 таблицы – допускается, 4 рисунка и 3 таблицы – не допускается). Общий объем иллюстративного материала (таблиц и рисунков) не должен превышать 1,5 страницы журнала. Исключение составляют статьи по статистике (эпидемиологии), лучевой диагностике и патоморфологии, где число иллюстраций может быть увеличено по согласованию с редакцией.

2.13. Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок (в тексте — например: табл. 2, рис. 3). Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания и выделяется курсивом (например, рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.). Таблицы и рисунки нумеруются отдельно.

2.14. Таблицы должны содержать только необходимые данные, достаточные для понимания таблицы без дополнительных объяснений, и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы, быть легко читаемыми и понятными, иметь название, единицы измерения каждого показателя, должно быть указано наличие или отсутствие статистической значимости различий данных.

Заголовки таблиц указываются в тексте статьи перед местоположением таблицы и включаются в количество слов в статье. Сначала указывается номер таблицы, затем ее название. Например: «Таблица 1. Характеристика больных».

Таблица помещается в тексте статьи под заголовком таблицы. Всякие строки в таблице не допускаются. Шапка таблицы повторяется при переносе таблицы на другую страницу (путем выставления соответствующего свойства строки в меню «свойства таблицы»).

Под таблицей допускаются минимальные примечания, помогающие понять таблицу.

2.15. Рисунки, диаграммы, графики должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

Подписи к рисункам помещаются непосредственно после местоположения. Подпись должна содержать достаточную для понимания рисунка информацию после номера рисунка в следующем формате:

Рисунок ~Порядковый номер рисунка~. ~Название рисунка на русском языке~. ~Пояснения к рисунку на русском языке~.

Подписи к рисункам входят в общее количество слов в статье.

Иллюстрированный материал (рисунки) в виде фотографий (черно-белых или цветных) предоставляется только в электронном виде в одном из форматов: *.pdf, *.tiff, *.jpeg, *.eps разрешением не менее 300 dpi, шириной не менее 92 мм. Каждый рисунок представляется в виде отдельного файла. Название файла формируется следующим образом:

~Краткое обозначение статьи~ – рис~номер рисунка~

2.16. При предоставлении в редакцию полного перевода статьи в русском варианте публикации английские подписи и названия таблиц не указываются.

3. СТРУКТУРА РУКОПИСИ

3.1. План построения статей должен быть следующим:

- фамилии авторов, название статьи, учреждения, резюме и ключевые слова на русском языке;
- фамилии авторов, название статьи, учреждения, резюме и ключевые слова на английском языке;
- далее текст статьи, в котором обязательны следующие разделы: введение; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы.

3.2. Названия разделов резюме и статьи менять нельзя. Допустимо включение подразделов в основные разделы статьи. Исключение составляют обзоры и краткие сообщения, где разделы определяются авторами.

3.3. Перечень разделов статей зависит от типа публикации.

3.4. Дополнительные требования к каждому типу статьи с указанием международных рекомендаций по оформлению статей данного типа приведены в соответствующих шаблонах статей, доступных по ссылкам в разделе 1.7 правил.

3.5. Во всех шаблонах текст, выделенный знаками «~», разъясняет информацию, которую надо внести вместо него и правила оформления раздела (выделены синим цветом). Данный текст должен быть замещен на актуальные для статьи данные или удален.

3.6. После текста статьи указываются следующие общие разделы:

- Благодарности. Например, *Авторы выражают благодарность Сидорову А.О. за помощь в сборе данных о результатах гистологического исследования, которые были использованы при написании статьи.* Благодарности являются необязательным разделом. При отсутствии благодарностей раздел удаляется.
- Конфликт интересов. Текст авторов, или: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. (Обязательный раздел).
- Соответствие нормам этики. При публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, номера протокола и даты заседания комитета).
- В том случае, если в произведении используются персональные данные гражданина, в том числе обезличенные, фотоизображение гражданина, в том числе части его тела, автор (авторы) произведения должны получить у соответствующего гражданина, его законного представителя, либо иного уполномоченного субъекта согласие на использование персональных данных и изображения, предусматривающее, в том числе, право на передачу персональных данных и изображения редакции журнала «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» с целью его (их) использования в соответствии с настоящими правилами. Редакция журнала «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» вправе запросить соответствующее согласие у автора (авторов) и не публиковать статью до момента получения подтверждения того, что публикация не нарушит прав третьих лиц.

- Финансирование. Исследование было поддержано грантом XXX № УУУУ, или: *Исследование не имело спонсорской поддержки* (Обязательный раздел).
- Литература. Затем следуют список цитированной литературы в соответствии со стилем журнала «Вопросы онкологии».
- Сведения об авторах на русском и английском языках, которые будут размещены в опубликованной статье: Фамилия, Имя, Отчество (полностью, при наличии), ученая степень (сокращ.), ученое звание (сокращ.), должность (сокращ.), место работы (сокращенное официальное название учреждения), идентификатор автора ORCID (с сайта <https://orcid.org/>) и SPIN-code (при наличии, с сайта www.elibrary.ru). Сначала приводится вся информация на русском языке, затем на английском языке.

3.7. В журнале допускаются ссылки на статьи в научных журналах, книги, главы в книгах (в том числе, электронных), справочники, энциклопедии, методические и учебно-методические работы, рекомендации профессиональных сообществ, Интернет-ресурсы, содержащие базы данных с официальными кодификаторами, классификаторами, реестрами и прочую официальную справочную информацию, предоставляемую регуляторными органами, профессиональными медицинскими организациями или профессиональными сообществами; законодательные акты и иные нормативные документы, патенты, свидетельства о регистрации баз данных и программ для ЭВМ, полезной модели, опубликованные материалы конференций. Не допускается использование ссылок на рукописи, аудиовизуальную информацию, интервью, доклады (неопубликованные).

3.8. Титульный лист (адрес размещения шаблона) предоставляется в отдельном файле и содержит:

- тип статьи (в соответствии с п. 1.7 правил для авторов.);
- название статьи
 - для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний;
 - рекомендуется по возможности в названии статьи указывать ее основной результат, например, препарат X увеличивает выживаемость больных ~Злокачественная опухоль~: результаты исследования ~название исследования~;
- порядковый номер автора в списке авторов;
- фамилия, инициалы авторов, их ученая степень, звание, должность;
- полное наименование организации (без сокращений), в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием организационно-правовой формы (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности;
- почтовый рабочий адрес (с индексом и указанием страны), адрес электронной почты, номер **рабочего** телефона (с кодом города), номер мобильного телефона (необходим для оперативной связи с автором, он не будет размещен в опубликованном варианте рукописи или передан третьим лицам);
- контактная информация автора, ответственного за переписку (для корреспонденции): Ф.И.О. полностью, адрес электронной почты (данная информация будет размещена в открытом доступе для публичного показа при публикации статьи), номер мобильного телефона для связи (не будет размещен в опубликованном варианте рукописи или передан третьим лицам);
- идентификатор **ORCID** (подробнее тут: <http://orcid.org/>), **eLibrary SPIN-код** (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp);
- информация о вкладе автора в публикацию;
- подпись автора;
- в редакцию предоставляется документ в редактируемом формате (без подписей) и в виде электронного образа «скан-копии» документа на бумажном носителе, содержащего собственноручные подписи авторов;
- название статьи, фамилии и инициалы авторов (в формате ~И.О. Фамилия~, место работы авторов указываются также в первых строках файла с основным содержанием статьи. Если все авторы статьи работают в одной организации, указывать место работы каждого автора отдельно в основном тексте статьи не нужно, достаточно указать учреждение один раз;
- если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом в основном тексте статьи;
- если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс.

3.9. Математические формулы

Математические уравнения следует представлять, как редактируемый текст, а не в виде изображений, и нумеровать по порядку. Переменные следует обозначать курсивом.

4. УСЛОВИЯ ПЕРЕДАЧИ АВТОРСКИХ ПРАВ

4.1 Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов (далее — «Произведение») к публикации в журнале автор (а также все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) согласен с тем, что предоставляет издательству исключительное и бессрочное право использования произведения на безвозмездной основе (исключительную, бессрочную и безвозмездную лицензию) на территории России и зарубежных стран в следующих пределах и объеме:

- на публикацию произведения в бумажном и/или электронном формате, производство репринтов произведения, размещение его в сети Интернет, как в открытом, так и платном доступе, отправку метаданных произведения или полных текстов в различные индексирующие базы данных и депозитарии;
- воспроизведение произведения, то есть изготовление одного и более экземпляра произведения или его части в любой материальной форме, в том числе в форме звуко- или видеозаписи. При этом запись произведения на электронном носителе, в том числе запись в память ЭВМ, также считается воспроизведением;
- распространение произведения путем продажи или иного отчуждения его оригинала или экземпляров;
- публичный показ произведения, то есть любая демонстрация оригинала или экземпляра произведения непосредственно либо на экране с помощью пленки, диапозитива, телевизионного кадра или иных технических средств, а также демонстрация отдельных кадров аудиовизуального произведения без соблюдения их последовательности непосредственно либо с помощью технических средств в месте, открытом для свободного посещения, или в месте, где присутствует значительное число лиц, не принадлежащих к обычному кругу семьи, независимо от того, воспринимается произведение в месте его демонстрации или в другом месте одновременно с демонстрацией произведения;
- импорт-экспорт произведения или его частей в любых законных целях как на платной, так и на безвозмездной основе оригинала или экземпляров произведения в целях распространения;
- перевод или другая переработка произведения;
- доведение произведения до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения);
- размещение произведения, либо его частей в различных сборниках аналогичных произведений;
- предоставление прав, предусмотренных настоящей статьей, в полном объеме или в части третьим (физическим и юридическим) лицам как на платной, так и на безвозмездной основе.

4.3. Передавая рукопись на рассмотрение в редакцию журнала, авторы принимают условия АВТОРСКОГО СОГЛАШЕНИЯ (публичная оферта) о публикации статьи в научном журнале «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ»

Внимание!

Рукописи, не отвечающие приведенным выше требованиям, с множеством стилистических погрешностей, грамматических и синтаксических ошибок, не публикуются и авторам не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Окончательная версия статьи согласовывается с автором.