

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2-2023

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

2

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. Ахунбаева, (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

Aliev 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

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

Barchuk A.A., 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 РАО, 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
- Semiglazov 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
- Choyznzonov 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: 622. Тираж 125 экз.
Подписано в печать: 20.04.2023 г.
Дата выхода в свет: 30.04.2023 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: 622. The circulation is 125 copies
Signed to print: 20.04.2023
Published by: 30.04.2023

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Передовая статья

Демидова И.А., Филипенко М.Л., Цуканов А.С.,
Имянитов Е.Н.

Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии)

Обзоры

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

Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии

Мусаелян А.А., Иевлева А.Г., Отраднова Е.А.,
Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Имянитов Е.Н.,
Орлов С.В.

Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки

Захаренко А.А., Беляев М.А., Вerveкин И.В.,
Палтышев И.А.

Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы)

Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Чой Е.Д.,
Туркменов А.А., Жекшенбек К.Т.

Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников (обзор литературы)

Нечаева А.С., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Зрелов А.А.
Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов

Баллузек М.Ф., Проценко С.А., Потиевская В.И.
Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения

Статистика

Мерабишвили В.М., Беляев А.М.

Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа

Оригинальные статьи

Экспериментальные исследования

Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В.,
Никитин С.В., Дурнев А.Д.

Влияние производных 5-оксипиримидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755

Editorial

174 Demidova I.A., Filipenko M.L., Tsukanov A.S.,
Imyanitov E.N.

Microsatellite instability: laboratory diagnostic nuances (position statement of the russian interregional organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology)

Reviews

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

Vascular mechanisms in the radiobiological effects from high-dose radiotherapy

187 Musaelyan A.A., Iyevleva A.G., Otradnova E.A.,
Degtyarev A.M., Zarembo I.A., Imyanitov E.N.,
Orlov S.V.

Predictive markers of response to immunotherapy in uterine cancer

195 Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Vervekin I.V.,
Paltyshev I.A.

Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review)

203 Beishembaev A.M., Zhordania K.I., Choi E.D.,
Turkmenov A.A., Zhekshenbek K.T.

Principles of modern diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries (literature review)

210 Nechaeva A.S., Matsko M.V., Ulitin A.Yu., Zrellov A.A.
Primary central nervous system neuroblastomas and ganglioneuroblastomas in adult patients

219 Balluzek M.F., Protsenko S.A., Potievskaya V.I.
Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies

Statistics

227 Merabishvili V.M., Belyaev A.M.

The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia

Original research

Experimental research

238 Zhurikov R.V., Kovalenko L.P., Alexeeva S.V.,
Nikitin S.V., Durnev A.D.

The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755

Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Туманян И.А., Быков В.Н., Анисимов В.Н.

Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/c, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению

Оригинальные статьи
Клинические исследования

Исаев П.А., Польшкин В.В., Ильин А.А., Северская Н.В., Плугарь А.К., Подвизников С.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Анапластический рак щитовидной железы: анализ серии случаев

Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Ц., Марченко Е.С., Стахеева М.Н., Кучерова Т.Я., Меньшиков К.Ю., Черемисина О.В., Грибова О.В.
Эндопротезирование стенок орбиты имплантатами из никелида титана в онкологической практике: аспекты течения репаративных процессов и возможность управления последними.

Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф.
Результаты FISH-исследования HER2 при трижды-позитивном раке молочной железы

Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С.
Неoadьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью

Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Павловский А.В., Козлов А.В., Гранов Д.А., Майстренко Д.Н.
Возможности внутриартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с нерезектабельным поражением печени метастазами нейроэндокринных опухолей

Кулаев К.И., Важенин А.В., Ростовцев Д.М., Ким Я., Зайцев П.А., Привалов А.В., Валик А.В., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Попова И.А., Пушкарев Е.А.
Искусственный интеллект в диагностике новообразований толстого кишечника—разработка, внедрение технологии и первые результаты

Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Максименко С.Д.
Значение этиопатогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке

Дискуссии

Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А.
О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря

246

Panchenko A.V., Pigarev S.E., Fedoros E.I., Drachev I.S., Yurova M.N., Tyndyk M.L., Semenov A.L., Von Y.D., Tumanyan I.A., Bykov V.N., Anisimov V.N.

Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation

Original research
Clinical research

253 Isaev P.A., Polkin V.V., Ilyin A.A., Severskaya N.V., Plugar A.K., Podvyaznikov S.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D.

Anaplastic thyroid cancer: a case series study

259 Shtin V.I., Novikov V.A., Choyznzonov E.L., Marchenko E.S., Stakheyeva M.N., Kucherova T.Ya., Menshikov K.Yu., Cheremisina O.V., Gribova O.V.
Orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in cancer patients: characteristics of reparative processes and the potential for their management

268 Urezkova M.M., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F.
Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer

275 Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznetsova O.A., Zhong B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S.
Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability

285 Solovyova L.A., Polikarpov A.A., Popov S.A., Pavlovsky A.V., Kozlov A.V., Granov D.A., Maistrenko D.N.
The possibilities of intra-arterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable liver metastases of neuroendocrine tumors

292 Kulaev K.I., Vazhenin A.V., Rostovtsev D.M., Kim Ya., Zaitsev P.A., Privalov A.V., Valik A.V., Zuykov K.S., Yusupov I.M., Popova I.A., Pushkarev E.A.
Artificial intelligence in colon neoplasm diagnosis: development, implementation of technology, and initial results

300 Stukan A.I., Chukhray O.Yu., Maksimenko S.D.
The role of etiopathogenesis in shaping local immune responses in squamous cell oropharyngeal cancer

Discussion

308 Panamarev N.S., Bashmakova E.E., Kudryavtsev A.N., Chernyaev D.V., Mazaev A.V., Slepov E.V., Zukov R.A., Frank L.A.
On the diagnostic and prognostic significance of the oncomarker survivin (BIRC5) in bladder cancer

Экспертное мнение		Expert Opinion
<p>Анжиганова Ю.В., Бакланова О.В., Варламов С.А., Водолазский В.А., Жаркова О.В., Зуков Р.А., Иванова Ф.Г., Копыльцов Е.И., Новикова О.Ю., Скорая М.В., Усынин Е.А.</p> <p>Современные возможности 1-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов</p>	316	<p>Anzhiganova Yu.V., Baklanova O.V., Varlamov S.A., Vodolazskiy V.A., Zharkova O.V., Zikov R.A., Ivanova F.G., Kopyltsov E.I., Novikova O.Yu., Skoraya M.V., Usynin E.A.</p> <p>Modern possibilities of first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: resolution based on the expert council's findings</p>
Клинический случай		Clinical case
<p>Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А., Скороходова Т.В., Афанасьев С.Г., Горх П.И., Еремин В.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Антипов В.А., Чернышова А.Е.</p> <p>Особенности течения меланомы на фоне беременности</p>	322	<p>Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernyakov A.A., Skorokhodova T.V., Afanasyev S.G., Gorkh P.I., Jeremin V.A., Trushuk Yu.M., Dil O.S., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Antipov V.A., Chernyshova A.E.</p> <p>Features of the course of melanoma during pregnancy</p>
<p>Перминова А.А., Коханенко Н.Ю., Ханевич М.Д., Зиньковская А.Е.</p> <p>Дифференциальная диагностика метастатического поражения поджелудочной железы при почечно-клеточном раке и очагового хронического панкреатита: клиническое наблюдение</p>	328	<p>Perminova A.A., Kokhanenko N.Yu., Khanevich M.D., Zinkovskaya A.E.</p> <p>Differential diagnosis of metastatic lesions in the pancreas in patients with renal cell carcinoma and focal chronic pancreatitis: a clinical observation</p>
<p>Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Демидова А.А.</p> <p>Дилатационная кардиомиопатия как осложнение химиотерапии</p>	334	<p>Chepurnenko S.A., Shavkuta G.V., Demidova A.A.</p> <p>Dilated cardiomyopathy as a complication of chemotherapy</p>
История онкологии		History of oncology
<p>Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Берлев И.В.</p> <p>Бохман Я.В. и его школа. К 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога XX столетия, профессора Я.В. Бохмана</p>	342	<p>Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Belyaev A.M., Berlev I.V.</p> <p>Jan V. Bohman and his school. On the 90th anniversary of the birth of Professor Bohman, one of the most outstanding domestic gynecologic oncologists of the 20th century</p>
Юбилей		Anniversaries
<p>Академик Российской академии наук Андрей Владимирович Важенин (к 65-летию со дня рождения)</p>	353	<p>Academician of the Russian Academy of Sciences Andrey Vladimirovich Vazhenin (on the occasion of his 65th anniversary)</p>



И.А. Демидова¹, М.Л. Филипенко², А.С. Цуканов³, Е.Н. Имянитов⁴

Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии)

¹ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», Москва

²ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск

³ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI) называется феномен накопления мутаций (делеций и инсерций) в коротких повторяющихся последовательностях ДНК. Наиболее частой причиной MSI является дефект системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair deficiency, dMMR). Анализ MSI/dMMR используется при диагностике синдрома Линча, а также для отбора пациентов на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Тестирование MSI подразумевает анализ длины нескольких информативных микросателлитных маркеров при помощи ПЦР или NGS, а выявление dMMR основывается на иммуногистохимическом анализе экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Эти методы можно считать взаимозаменяемыми в случае колоректального рака, поэтому при анализе карцином толстой кишки выбор между тестированием MSI и dMMR может определяться организационными и экономическими предпочтениями. Карциномы с низкой пролиферативной активностью, в т. ч. ассоциированные с синдромом Линча, могут демонстрировать dMMR в отсутствие MSI, при этом они отличаются низкой мутационной нагрузкой и отсутствием чувствительности к иммунотерапии. Процедуры выявления микросателлитной нестабильности в неколо-ректальных опухолях остаются недостаточно стандартизованными и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; система репарации неспаренных оснований ДНК; молекулярно-генетический анализ; иммуногистохимический анализ

Для цитирования: Демидова И.А., Филипенко М.Л., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Микросателлитная нестабильность: нюансы лабораторной диагностики (позиция Межрегиональной организа-

ции молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии). Вопросы онкологии. 2023;69(2):174–179. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179

Феномен микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI), ассоциирующийся с особым гипермутабельным фенотипом опухоли, получил свое название из-за характерного накопления большого количества нарушений в коротких мономорфных последовательностях ДНК (микросателлитах). В основе этого явления лежит дефект системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (dMMR, mismatch repair deficiency) [1].

Микросателлиты, или короткие tandemные повторы (short tandem repeats — STRs), представляют собой гомополимеры с единицей повтора от 1 до 6 нуклеотидов, которые весьма распространены как в кодирующей, так и в некодирующей частях генома. Большинство STR чрезвычайно вариабельны, поэтому их анализ широко используется в криминалистике для идентификации личности [2]. Тем не менее, существуют так называемые консервативные квазимономорфные последовательности, отличающиеся крайне малым аллельным разнообразием и используемые для оценки MSI (см. ниже). Особенностью любых микросателлитов является их высокая подверженность ошибкам во время репликации ДНК в результате «проскальзывания» ДНК-полимеразы, что приводит к появлению гомополимеров разной длины [3]. Опасность повреждения микросателлитов в кодирующих регионах заключается в риске возникновения сдвига рамки считывания, в некодирующих — с возникновением альтернативного сайта сплайсинга. Значительная часть мутаций STR, расположенных в интронах и межгенных последовательностях, не оказывает какого-либо влияния на фенотип. Нормально функционирующая система MMR легко устраняет эти дефекты, однако ее повреждение

приводит к накоплению нарушений и дальнейшей злокачественной трансформации клетки [4].

Система репарации ошибочно спаренных оснований представляет из себя уникальный механизм, направленный на устранение определенных нарушений репликации ДНК, таких как встраивание некомплемментарных нуклеотидов и возникновение коротких (1–4 нуклеотида) делеций или инсерций. В норме число таких дефектов невелико (1 на 10^9 – 10^{10} п.н.) и вполне эффективно контролируется высокоточными полимеразами ϵ и δ , а также комплексом белков MMR, среди которых наибольшее значение имеют MLH1 (mutL homologue 1), MSH2 (mutS homologue 2), MSH6 (mutS homologue 6) и PMS2 (postmeiotic segregation increased 2). [5]. Участники MMR образуют гетеродимерные комплексы, каждый из которых включается в процесс репарации на определенном этапе. Гетеродимеры MutSa (MSH2-MSH6) или MutS β (MSH2-MSH3) первыми определяют дефект, причем MutSa распознает неверно спаренные нуклеотиды и инсерции/делеции (Indels) размером не более 2 п.н., а MutS β выявляет более длинные Indels. После фиксации этих комплексов рекрутируется комплекс MutLa, состоящий из белков MLH1 и PMS2 (возможно, еще и MutLb, в который входят MLH1 и PMS1). Взаимодействие субъединиц MutS и MutL активирует экзонуклеазу I (EXO I), которая вырезает дефект. Далее высокоточная полимеразы δ достраивает верную последовательность [6]. Неэффективная работа системы белков MMR связана либо с мутациями в соответствующих генах (наследственными или соматическими), либо с эпигенетическими событиями, приводящими к нарушению экспрессии протеина. Герминальные патогенные варианты *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2* характерны для синдрома Линча и не являются предметом обсуждения в данном контексте [7]. Соматические мутации в генах MMR довольно редки. Как правило, в спорадических опухолях основной причиной dMMR является гиперметилирование промотера гена *MLH1*, характерное для так называемого CIMP-фенотипа колоректального рака (CpG Island Methylation Phenotype), для которого характерно тотальное нарушение метилирования генома. Существенно, что в основе данного механизма злокачественной трансформации лежит биаллельная инактивация гена *MLH1* [8].

Гипермутированные опухоли, возникающие в результате MSI, отличаются крайне высокой мутационной нагрузкой, выражающейся в накоплении большого количества неоантигенов — возможных мишеней для иммунной системы. Оценка степени иммуногенности конкретных неоантигенов довольно сложна и требует отдельного обсуждения. Тем не менее, их общее

количество в опухолях с MSI в 10–50 раз превышает таковое при микросателлит-стабильных опухолях, что проявляется в исключительной клинической эффективности иммуноонкологических препаратов [6, 9–11].

Широкое применение тестирования MSI для спорадических опухолей (вне контекста наследственного синдрома Линча) началось после одобрения FDA в 2017 г. применения пембролизумаба при любых злокачественных новообразованиях с признаками дефицита репарации неспаренных оснований [12]. Клинические рекомендации МЗ РФ в редакции 2020 г. также предписывают выполнение этого исследования при самых разнообразных опухолевых заболеваниях [13], что сделало этот тест одним из самых часто назначаемых в рутинной клинической практике. В большинстве случаев российские клинические рекомендации не регламентируют использование конкретного метода исследования, поэтому нам кажется необходимым внести некоторые пояснения, позволяющие определить оптимальное место применения каждой из методик и возможные сложности тестирования.

В настоящее время самыми распространенными методами тестирования являются иммуногистохимический (ИГХ) анализ — окрашивание основных белков-участников системы MMR, и молекулярно-генетический тест — мультиплексная ПЦР с последующим электрофоретическим анализом длины амплифицируемых фрагментов, содержащих выбранные микросателлитные последовательности. Отдельно стоит обсудить метод высокопроизводительного секвенирования, получающий все более широкое распространение.

Иммуногистохимический метод получил большую популярность благодаря своей общедоступности. Он совместим с возможностями обычной морфологической лаборатории. Существенно, что во многих странах он дешевле ПЦР-анализа, поэтому многие рекомендации называют его предпочтительным из экономических соображений. Рекомендуется обязательное применение 4 антител к упомянутым ранее важнейшим белкам системы MMR (MLH1, MSH2, PMS2 и MSH6) (параллельное или последовательное). Классическим признаком дефицита MMR (mismatch repair deficiency, dMMR) является парное выпадение экспрессии белков, участвующих в формировании одного комплекса (MLH1/PMS2 или MSH2/MSH6). Однако существуют определенные особенности, связанные с возможностью альтернативной гетеродимеризации некоторых протеинов: если дефекты MLH1 и MSH2 сопровождаются облигатным протеолизом их партнеров PMS2 и MSH6, то последние, при их повреждении, могут заменяться

в комплексах MutS и MutL другими партнерами: MSH3, PMS1 или MLH3. В такой ситуации не происходит типичного выпадения экспрессии парами, может определяться отсутствие экспрессии только PMS2 или MSH6 [14]. Случаи изолированной потери PMS2 и MSH6 более характерны для рака эндометрия с dMMR, чем для колоректальных опухолей (15 % и 7 % для MSH6, 13 % и 4 % для PMS2) [15]. Сложности в интерпретации результатов ИГХ могут быть связаны также с истинной внутриопухолевой гетерогенностью, в ряде случаев объясняемой неравномерным метилированием промотера *MLH1* или возникновением дополнительных субклональных соматических вариантов со сдвигом рамки считывания, приводящих к экспрессии протеина в части клеток [16]. Отдельно стоит рассмотреть феномен «ложнопозитивного» окрашивания белков MMR, которые утратили свою функцию вследствие миссенс-мутации, но при этом продолжают экспрессироваться [17].

Наиболее распространенный молекулярно-генетический метод диагностики микросателлитной нестабильности — мультиплексная ПЦР с последующим фрагментным анализом, выявляющим отличия в числе повторов в STR между опухолевыми и нормальными клетками. С 1997 г. использовалась т.н. панель Bethesda, которая включала 2 мононуклеотидных маркера (BAT25 и BAT26), а также 3 динуклеотидных маркера (D2S123, D5S346, D17S250), длины которых сравнивали в образцах ДНК из опухолевой и нормальной ткани. С 2004 г. широкое распространение получила более совершенная панель, включающая 5 квазимономорфных мононуклеотидных маркеров (BAT25, BAT26, NR21, NR24 и NR27) и не требующая исследования ДНК нормальной ткани в качестве контроля.

Но даже оптимизированный набор из 5 микросателлитов, описанный выше, к сожалению, не является универсальным для злокачественных новообразований разной тканевой принадлежности. В первую очередь это связано с феноменом уникального распределения нестабильных STR в геноме при различных опухолях с MSI [18]. Таким образом, панель, адаптированная для колоректального рака, может оказаться менее информативной для других нозологий, таких как рак желудка, эндометриоидный рак, глиомы и т. д. Исследования, направленные на подбор оптимального количества маркеров, обеспечивающих максимальную чувствительность и специфичность определения MSI, показали, что для большинства опухолей ЖКТ достаточно исследовать от 1 до 7 индивидуальных маркеров, тогда как для многих других разновидностей опухолей может оказаться целесообразным расширение данной панели [19]. Считается, что инактивация

белков системы MMR сопровождается выраженной микросателлитной нестабильностью только в опухолях с высоким индексом пролиферации. В то же время новообразования, возникающие на фоне синдрома Линча или в результате соматической инактивации генов MMR, для которых характерна низкая скорость деления клеток, могут демонстрировать dMMR в отсутствие MSI, при этом они отличаются низкой мутационной нагрузкой и отсутствием чувствительности к иммунотерапии [20–24]. Действительно, зависимость между совокупным количеством мутаций и выраженностью ответа опухоли на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа отмечается даже для MSI-позитивных опухолей [25], при этом dMMR-карциномы с сохранным статусом микросателлитов демонстрируют, в целом, заметно меньшее количество изменений нуклеотидной последовательности по сравнению с микросателлит-нестабильными неоплазмами [23].

Кроме биологических особенностей существуют также проблемы интерпретации, особенно выраженные при оценке результатов исследования MSI при раке эндометрия. При этих опухолях почти в 50 % случаев нестабильность в микросателлитах представлена минимальным сдвигом в количестве повторов (в 1–3 нуклеотида) и может быть пропущена исследователем, особенно не имеющим достаточного опыта. При колоректальном раке такой тип MSI встречается не чаще, чем в 15 % случаев, и, как правило, сопровождается более выраженными изменениями в соседних маркерах. Риск пропустить столь незначительный сдвиг увеличивается в случаях исследования образца с содержанием опухолевой ткани 20 % и менее, при выраженной инфильтрации лимфоцитами, при сочетании инвазивного рака и атипической гиперплазии [15, 26]. В этой связи необходимо акцентировать внимание на правильном отборе образцов: оценивать содержание опухолевых клеток (оптимально — не менее 50 %); проводить макро или микродиссекцию для увеличения ее содержания в образце (менее 50 %), при невозможности оптимальной диссекции — отказаться от проведения исследования молекулярно-генетическим методом.

Отдельно стоит обсудить так называемый MSI-L (low) фенотип, проявляющийся изменением размера только одного маркера из стандартной панели. Этот термин отражает представления о MSI, сформировавшиеся в первые годы после открытия данного феномена, когда опухоли со множественными нарушениями микросателлитов классифицировались как MSI-H (high-level microsatellite instability), а карциномы с мутациями в единичных повторах расценивались как MSI-L. В настоящее время вместо термина MSI-H используется MSI, при этом общепризнанно, что

такого биологического феномена, как MSI-L, de facto не существует. Результаты экзомного секвенирования показывают, что MSI-L не отличается от MSS ни выраженностью мутационной нагрузки, ни средним количеством нестабильных STR [27]. Причиной возникновения дополнительных повторов в одном из маркеров чаще всего являются случайные мутационные события, а также технические особенности методов детекции MSI, например, неоптимальные условия ПЦР или присутствие в геноме редкого аллеля квазимономорфного маркера [28].

Высокопроизводительное секвенирование все чаще применяется для мультигенного тестирования опухолевой ткани с целью персонализации планируемого лечения. Использование данного метода для определения MSI мотивировано потенциальной возможностью сочетанного анализа молекулярных мишеней для таргетной терапии и статуса большого количества микросателлитных последовательностей. Особенностью большинства методик, применяемых для детекции микросателлитной нестабильности посредством секвенирования нового поколения (NGS), является преимущественное исследование кодирующих участков генов. Мутации, приводящие к нарушениям функции тех или иных белков, характеризуются определённой гистоспецифичностью, т. е. они могут наблюдаться с достаточно высокой частотой в одних разновидностях рака, но при этом отсутствовать в других типах опухолей [18, 22]. Большинство компьютерных алгоритмов, предназначенных для детекции MSI, основано либо на анализе экзомов, либо на использовании коммерческих диагностических NGS-панелей, содержащих несколько сотен генов и предназначенных преимущественно для агностического выбора таргетной терапии. Обработка данных может подразумевать как сопоставление длин микросателлитов в парных образцах «опухоль-норма», так и анализ «квазимономорфных» маркеров. В научной литературе представлено около двух десятков биоинформатических инструментов, позволяющих сделать вывод о присутствии или отсутствии микросателлитной нестабильности на основе результатов данных NGS [29-40].

Таким образом, исследование MSI как при синдроме Линча, так и при спорадических опухолях, ставшее сейчас одним из наиболее востребованных, требует соблюдения определенных алгоритмов тестирования. Рекомендации, предложенные ESMO в 2019 г., позволяют использовать любой из упомянутых выше методов (ПЦР, ИГХ, NGS) в отношении карцином желудочно-кишечного тракта. В отношении других разновидностей новообразований предпочтительным считается применение либо NGS,

либо ИГХ [14]. Следует принять во внимание, что NGS-анализ пока не входит в минимальные стандарты молекулярно-генетического исследования опухолей, поэтому его использование исключительно для диагностики MSI может сталкиваться с трудностями. Как упоминалось выше, ИГХ заметно дешевле ПЦР в странах Европы и Северной Америки, однако некоторые другие регионы мира, включая нашу страну, отличаются лучшей ценовой доступностью молекулярно-генетического анализа. Многие специалисты допускают использование ПЦР с последующим гель-электрофорезом ДНК-фрагментов для всех разновидностей карцином при условии, что выполняющие анализ специалисты хорошо знакомы с особенностями детекции MSI в неколоректальных опухолях и используют методики, предусматривающие анализ расширенных панелей маркеров и уверенную детекцию минимальных изменений длины микросателлитов [22, 24].

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Richman S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int J Oncol.* 2015;47(4):1189–202. doi:10.3892/ijo.2015.3119.
2. Dumache R, Ciocan V, Muresan C, et al. Molecular DNA analysis in forensic identification. *Clin Lab.* 2016;62(1–2):245–8. doi:10.7754/clin.lab.2015.150414.
3. Bzymek M, Lovett ST. Instability of repetitive DNA sequences: the role of replication in multiple mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(15):8319–25. doi:10.1073/pnas.111008398.
4. Lin EI, Tseng LH, Gocke CD, et al. Mutational profiling of colorectal cancers with microsatellite instability, Oncotarget. 2015;6(39):42334–44. doi:10.18632/oncotarget.5997.
5. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a012633. doi:10.1101/cshperspect.a012633.
6. Nebot-Bral L, Coutzac C, Kannouche PL, et al. Why is immunotherapy effective (or not) in patients with MSI/MMRD tumors? *Bull Cancer.* 2019;106(2):105–113. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.007.
7. Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А. и др. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Вопр. онкол.* [В печати]. [Tsukanov AS, Demidova IA, Tsaur GA, et al. Diagnosis of Lynch syndrome in cancer patients: the position of the Inter-regional organization of molecular geneticists in Oncology and Oncohematology. *Vopr Onkol.* [in print] (In Russ)].
8. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(15):8698–702. doi:10.1073/pnas.95.15.8698.

9. 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.
10. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (Check-Mate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-1191. doi:10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
11. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-779. doi:10.1200/JCO.2017.76.9901.
12. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-1412. doi:10.1056/NEJMp1709968.
13. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines Rubricator. [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend.
14. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232-1243. doi:10.1093/annonc/mdz116.
15. Wu X, Snir O, Rottmann D, et al. Minimal microsatellite shift in microsatellite instability high endometrial cancer: a significant pitfall in diagnostic interpretation. *Mod Pathol*. 2019;32(5):650-658. doi:10.1038/s41379-018-0179-3.
16. Tachon G, Frouin E, Karayan-Tapon L, et al. Heterogeneity of mismatch repair defect in colorectal cancer and its implications in clinical practice. *Eur J Cancer*. 2018;95:112-116. doi:10.1016/j.ejca.2018.01.087.
17. 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.
18. Cortes-Ciriano I, Lee S, Park WY, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun*. 2017;8:15180. doi:10.1038/ncomms15180.
19. Long DR, Waalkes A, Panicker VP, et al. Identifying Optimal Loci for the Molecular Diagnosis of Microsatellite Instability. *Clin Chem*. 2020;66(10):1310-1318. doi:10.1093/clinchem/hvaa177.
20. Karamurzin Y, Zeng Z, Stadler ZK, et al. Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1677-87. doi:10.1016/j.humpath.2011.12.012.
21. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):286-295. doi:10.1200/JCO.18.00283. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019;37(11):942.
22. 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.
23. Jaffrelot M, Fares N, Brunac AC, et al. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol*. 2022;35(3):427-437. doi:10.1038/s41379-021-00918-3.
24. Wang C, Zhang L, Vakiani E, et al. Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both? *Mod Pathol*. 2022; 35(11):1515-1528. doi:10.1038/s41379-022-01109-4.
25. Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response. *Science*. 2019;364(6439):485-491. doi:10.1126/science.aau0447.
26. Smithgall MC, Remotti H, Hsiao SJ, et al. Investigation of discrepant mismatch repair immunohistochemistry and microsatellite instability polymerase chain reaction test results for gynecologic cancers using next-generation sequencing. *Hum Pathol*. 2022;119:41-50. doi:10.1016/j.humpath.2021.10.004.
27. Kim TM, Laird PW, Park PJ. The landscape of microsatellite instability in colorectal and endometrial cancer genomes. *Cell*. 2013;155(4):858-68. doi:10.1016/j.cell.2013.10.015.
28. Evrard C, Tachon G, Randrian V, et al. Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1567. doi:10.3390/cancers11101567.
29. Niu B, Ye K, Zhang Q, et al. MSIsensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics*. 2014;30(7):1015-6. doi:10.1093/bioinformatics/btt755.
30. Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem*. 2014;60(9):1192-9. doi:10.1373/clinchem.2014.223677.
31. Huang MN, McPherson JR, Cutcutache I, et al. MSIsq: Software for Assessing Microsatellite Instability from Catalogs of Somatic Mutations. *Sci Rep*. 2015;5:13321. doi:10.1038/srep13321.
32. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342-1350. doi:10.1038/nm.4191. Erratum in: *Nat Med*. 2017;23(10):1241. Erratum in: *Nat Med*. 2018;24(4):525.
33. Kautto EA, Bonneville R, Miya J, et al. Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS. *Oncotarget*. 2017;8(5):7452-7463. doi:10.18632/oncotarget.13918.
34. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol*. 2017;(1):1-17. doi:10.1200/PO.17.00084.
35. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018;7(3):746-56. doi:10.1002/cam4.1372.
36. Wang C, Liang C. MSIsnpred: a python package for tumor microsatellite instability classification from tumor mutation annotation data using a support vector machine. *Sci Rep*. 2018;8(1):17546. doi:10.1038/s41598-018-35682-z.
37. Jia P, Yang X, Guo L, et al. MSIsensor-pro: fast, accurate, and matched-normal-sample-free detection of microsatellite instability. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2020;18(1):65-71. doi:10.1016/j.gpb.2020.02.001.
38. Pang J, Gindin T, Mansukhani M, et al. Microsatellite instability detection using a large next-generation sequencing cancer panel across diverse tumour types. *J Clin Pathol*. 2020;73(2):83-89. doi:10.1136/jclinpath-2019-206136.

39. Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, et al. Performance of Next-Generation Sequencing for the Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Deficient DNA Mismatch Repair. *Gastroenterology*. 2021;161(3):814-826.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.007.
40. Yu F, Makrigiorgos A, Leong KW, et al. Sensitive detection of microsatellite instability in tissues and liquid biopsies: Recent developments and updates. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:4931-40. doi:10.1016/j.csbj.2021.08.037.

Поступила в редакцию 19.12.2022
 Прошла рецензирование 04.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*I.A. Demidova¹, M.L. Filipenko², A.S. Tsukanov³,
 E.N. Imyanitov⁴*

Microsatellite instability: laboratory diagnostic nuances (position statement of the russian interregional organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology)

- ¹Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation
²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, the Russian Federation
³Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Moscow, the Russian Federation
⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Microsatellite instability (MSI) is a phenomenon characterized by the accumulation of mutations (deletions and insertions) in short, repeated sequences of DNA. The most common cause of MSI is a defect in the mismatch repair deficiency sys-

tem (dMMR). MSI/dMMR analysis is used to diagnose Lynch syndrome and select patients for immune checkpoint inhibitor therapy. MSI testing involves analyzing the length of several informative microsatellite markers by PCR or NGS, while dMMR detection is based on immunohistochemical analysis of the expression of 4 proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2). In the case of colorectal cancer, MSI and dMMR testing can be considered interchangeable, with the choice between them depending on managerial and financial considerations. Carcinomas with low proliferative activity, including those associated with Lynch syndrome, may demonstrate dMMR in the absence of MSI. These tumors are characterized by low mutational burden and lack of sensitivity to immunotherapy. The procedures for detecting microsatellite instability in non-colorectal tumors remain insufficiently standardized and require further refinement.

Keywords: microsatellite instability; mismatch repair system of DNA; molecular genetic analysis; immunohistochemical analysis

For citation: Demidova IA, Filipenko ML, Tsukanov AS, Imyanitov EN. Microsatellite instability: nuances of laboratory diagnosis (the position of the Russian Association of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):174-179. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179

Сведения об авторах

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

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

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

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

Demidova Irina Anatolievna, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow City Oncological Hospital № 62; Bld. 1-26, Istra, Stepanovskoye, Krasnogorsk district, Moscow, 143423, Russia, email: dema-80@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>.

Filipenko Maxim Leonidovich, PhD (Bio.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Pharmacogenomics, ICBFM SB RAS, 8 Lavrentiev Ave, Novosibirsk, 630090, Russia, email: max@niboch.nsc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>.

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

Imyanitov Evgeny Naumovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology; 68 Leningradskaya Str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: evgeny@imyanitov.spb.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.



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

Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии

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

Литературный обзор описывает значение сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. Основные понятия радиобиологии можно свести к нескольким тесно взаимосвязанным моделям: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной. Каждая из них описывает свое звено совокупного ответа на проводимое облучение, а их роль и вклад меняются в зависимости, прежде всего, от разовых доз, а затем — от режимов фракционирования и общих доз. Накопленные данные свидетельствуют о целесообразности формирования единой обобщающей модели.

Сосудистая сеть имеет большое значение в пролиферации и выживании опухолевых клеток, во многом определяя условия микросреды и общий ответ на лучевую терапию. Высокие дозы облучения за фракцию (более 10 Гр) приводят к сосудисто-эндотелиальному апоптозу, немедленной тяжелой сосудистой реакции и глубокой ишемии опухоли. Этот феномен связан с активацией кислой сфингомиелиназы, последующим гидролизом сфингомиелина, генерирующего церамид, индуцирующий трансмембранный сигнал апоптоза.

Ключевые слова: обзор; радиобиология; высокодозное облучение; сосудисто-эндотелиальный апоптоз; сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения

Для цитирования: Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Новиков С.Н. Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2023;69(2):180–186. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186

Введение

Радиобиология является теоретической основой лучевой терапии (ЛТ), описывая и обобщая механизмы реакций опухолевых и нормальных тканей на облучение и эффекты радиации. Радиобиологические эффекты зависят от вида и интенсивности облучения и по механизмам формирования бывают мишенными (возникающими непосредственно в облученных клетках) и немишенными (развивающимися вне зоны облучения). Все большее распространение получают современные методики высокоточного облучения крупными дозами за фракцию. В 1990 г. начато использование высокодозного облучения при экстракраниальных новообразованиях, а с 2001 г. различные его варианты стали включаться в мировые стандарты лечения. Под стереотаксической радиохирургией (СРХ) обычно понимают подведение к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более). Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) обычно проводится в 1–5 фракциях по 7–20 Гр каждая. Многочисленные исследования, в том числе рандомизированные, а также мета-анализы продемонстрировали, что СРХ/СТЛТ обеспечивают достаточную эффективность и безопасность, высокий локальный контроль, особенно при лечении опухолей «параллельных органов» (легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата). Отношение доза/объем при новообразованиях «последовательных (линейных) органов» (пищевод, желудок, кишечник) чаще всего не позволяет применять эти методы [1, 2, 3, 4].

Достаточно быстро пришло понимание того, что классическая радиобиология и 4R/5R концепции (репарация, реоксигенация, перераспределение, репопуляция и радиочувствительность) не могут адекватно объяснить эффекты высокодозного облучения. Количество фракций значительно сокращается, ограничивая дифференцированный ответ, соответственно, возможности репарации уменьшаются. Быстрый эндотелиаль-

ный апоптоз и массивное разрушение сосудов в опухолях предотвращает реоксигенацию гипоксических клеток. Ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию. Клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращает селекцию стволовых клеток, а в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается.

После проведения РХ/СТЛТ, в отличие от стандартных режимов облучения, клетки погибают чаще не по пути апоптоза, а некроптоза, который сопровождается сильным иммунным ответом. При высокодозной ЛТ (более 10 Гр за фракцию) биологические эффекты не согласуются ни с классической линейно-квадратичной моделью, ни с одной из множества предложенных модификаций, что смещает радиобиологическую парадигму в сторону определяющей роли сосудистых и иммунных механизмов [1, 3, 5, 6, 7]. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при СРХ/СТЛТ, следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы [8, 9].

Цель — провести анализ данных литературы, описывающих место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии во взаимосвязи с иммунными и немишенными моделями, а также концепциями изоэффекта, биологически эффективной дозы, линейно-квадратичной модели и ее модификаций.

Материалы и методы

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

Результаты и обсуждение

Сосудистая сеть имеет большое значение в пролиферации и выживании опухолевых клеток, во многом определяя условия микросреды и общий ответ на лучевую терапию. Доля опухолевых клеток, подверженных прямой или не прямой смерти, зависит от разовой дозы, определяющей возможность повреждения сосудов.

При традиционной (стандартной) фракционированной лучевой терапии (ДЛТ) роль сосудистой сети опухоли рассматривается как модулирующий фактор ответа опухоли на облучение посредством реоксигенации гипоксических клеток после каждой фракции. В ответе опухоли на ДЛТ низкими дозами преобладает гибель клеток в результате радиационно-индуцированного повреждения ДНК. Первыми погибают радиочувствительные, насыщенные кислородом клетки. Последующие реперфузия и реоксигенация с каждой фракцией излучения переводят гипоксические клетки в радиочувствительные. Кровоток не изменяется или незначительно увеличивается в начале курса ДЛТ, а затем снижается в его конце.

Сосудистые эффекты РХ/СТЛТ выглядят иначе — преобладает не прямая гибель опухолевых клеток, возникающая главным образом в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию. К механизмам не прямой гибели относятся: 1) прямое повреждение эндотелиальных клеток микрососудов; 2) взаимодействие между радиорезистентными опухолевыми стволовыми клетками и микрососудистыми эндотелиальными клетками и 3) радиоиндуцированный абскопальный немишеный «эффект свидетеля», заключающийся в передаче радиационноиндуцированных сигналов, прежде всего сигналов апоптоза, от облученных клеток необлученным при активном участии иммунных механизмов [5, 7, 11, 12, 14, 15].

Характеристики сосудистой сети и кровотока опухоли. Стенка нормальных сосудов состоит из эндотелиальных клеток, окруженных базальной мембраной и перicyтами. В сравнении со строго иерархичной сетью нормальных тканей сосудистая сеть опухолей несовершенна, дефектна, структурно аномальна с извилистыми, расширенными, удлинёнными и мешковидными участками. Сосуды опухолей негерметичны из-за неполноценной и хаотичной выстилки сосудов, на некоторых участках имеются сдавления: 1) опухолевыми массами и 2) интерстициальным компонентом, в связи с плохим лимфатическим дренажом. Ветвление новообразованных сосудов нерегулярно, с плохим трехмерным охватом объема опухоли и наличием значительных бессосудистых гипоксических и закисленных областей с высоким уровнем рН [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Опухолевый ангиогенез. Еще в 1971 г. J. Folkman впервые предположил существование взаимозависимости между состоянием опухолевой паренхимы и эндотелиальными клетками сосудистой сети опухоли, назвав их «высоко

интегрированной экосистемой» [14]. Ангиогенез — процесс, контролируемый и регулируемый доступностью кислорода. Изначально опухоль возникает как неваскуляризованная масса, ее кровоснабжение происходит посредством расположенных рядом сосудов. В последующем быстрое размножение опухолевых клеток приводит к всплеску метаболической активности, увеличивая потребность в кислороде, приводя к возникновению локальных областей гипоксии и высвобождению диффузных ангиогенных факторов, экспрессия которых регулируется индуцированными гипоксией факторами транскрипции (hypoxia-inducible factors — HIF). HIF-регулируемые проангиогенные факторы увеличивают проницаемость сосудов, пролиферацию эндотелиальных клеток, рост, миграцию, адгезию и образование трубок [22, 23, 24]. Рост новых сосудов из ранее существовавших, в процессе ангиогенеза, происходит в результате реализации нескольких механизмов: 1) активации эндотелиальных клеток основными факторами роста фибробластов (basic fibroblast growth factors — bFGF) и факторами роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factors — VEGF); 2) пролиферации и инвазии эндотелиальных клеток в окружающий матрикс в результате деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны предсуществующих сосудов; 3) инвагинации ангиогенеза — разделения кровеносного сосуда на два новых за счет образования трансвакулярных тканевых столбов; 4) привлечения и дифференцировки *in situ* эндотелиальных клеток-предшественников; 5) васкулогенной мимикрии — образования новых кровеносных сосудов самими опухолевыми клетками — особенно при агрессивных новообразованиях [17, 18, 19].

Сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность. Сейчас очевидно, что сосудистая сеть оказывает прямое влияние на микроокружение опухоли, её оксигенацию, кислотность, пролиферативный потенциал. Известно, что уровень оксигенации — одно из определяющих условий радиочувствительности, а реакция гипоксических тканей на лучевую терапию слабая. Наличие молекулярного кислорода (O_2) необходимо для реализации цитотоксических эффектов излучения, опосредованных образованием активных форм кислорода (reactive oxygen species — ROS) [5, 14, 16, 18].

Исследования, проведенные во Франции в 1920-30-х гг. С. Regaud, R. Ferroux и Н. Coutard, продемонстрировали, что при фракционировании ДЛТ происходит увеличение терапевтического соотношения, связанное с реоксигенацией гипоксических тканей по мере гибели клеток в перфузированных областях опухоли. Впервые в 1936 г. J.C. Mottram заметил, что хорошо кро-

воснабжаемые наружные отделы опухолей более радиочувствительны, чем гипоксический центр [19]. Долгое время сосудистые эффекты излучения рассматривались через призму фракционированной ДЛТ как косвенного модулятора радиосенсибилизации. Однако, в 2003 г. М. Garcia-Barros продемонстрировал, что картина радиационно-индуцированных эффектов более сложна и во многом определяется повреждением микрососудов, а основной мишенью лучевой терапии (ЛТ) могут быть не опухолевые клетки, а эндотелиальные клетки сосудов [20].

Механизмы опухолевого ответа на ЛТ, связанные с повреждением сосудов и сосудистым коллапсом. Эндотелиальные клетки сосудов опухоли гораздо более радиочувствительны, чем клетки сосудистой сети нормальных тканей, а их гибель приводит к разрушению стенки сосуда. Нарушение проницаемости и экстравазация плазмы увеличивает концентрацию эритроцитов в капиллярах, замедляет перфузию крови, повышает давление интерстициальной жидкости в опухоли и вызывает сосудистый коллапс. Взаимодействие между опухолевыми микрососудистыми эндотелиальными клетками и опухолевыми паренхиматозными клетками является сложным и дозозависимым (рис.). Нарушение проходимости даже небольшого сегмента капилляра, соответствующего одной эндотелиальной клетке, приводит к лавинообразному повреждению более 2000 опухолевых клеток [21].

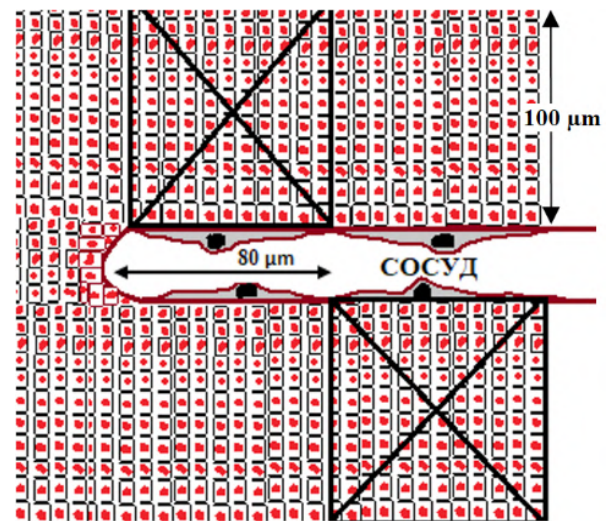


Рис. Схематическое изображение сегментов опухолевых клеток. Одна эндотелиальная клетка (80 мкм) отвечает за кровоснабжение сегмента из ≈ 2000 клеток

Фракционированная ДЛТ в низких разовых дозах (1,8–3 Гр) инициирует активацию клеточных сигнальных путей, которые приводят к апоптотической гибели эндотелиальных клеток. Гибель опухолевых клеток зависит от наличия активных форм кислорода, доступных

после каждого цикла гипоксии, реперфузии и ионизации. Генерация окислительного стресса в результате повторяющихся циклов гипоксии и реоксигенации вызывает высвобождение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF). Эти факторы способствуют выживанию эндотелиальных клеток и оказывают значительное гасящее влияние на сигналы гибели клеток [5, 11, 12, 13, 17, 18].

При СРХ/СТЛТ в ответ на крупные разовые дозы облучения (>8–10 Гр) кислая сфингомиелиназа (Acid sphingomyelinase — ASMase) эндотелиальных клеток транслоцируется во внешний отдел клеточной мембраны, где гидролизует сфингомиелин (sphingomyelin — SM) с образованием церамида. Церамиды — подкласс липидных молекул, самый простой тип сфинголипидов — состоят из сфингозина и жирной кислоты, являясь важным липидным компонентом клеточной мембраны и синтеза сфингомиелина, а также сигнальной молекулой, участвующей в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Церамид активирует апоптотический каскад. Проангиогенные факторы, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P), VEGF и bFGF, проявляют защитный антиапоптотический эффект, если присутствуют в достаточных количествах. Гибель опухолевых клеток в этом процессе — вторичный эффект повреждения сосудов. Подобный подход контрастирует с классической теорией индуцированной ионизирующим излучением гибели клеток, происходящей по опосредованному p53 пути в результате повреждения клеточной ДНК. Эндотелиальные клетки особенно уязвимы к радиационно-индуцированному апоптозу через путь ASMase, поскольку у них в 20 раз выше уровень секреторной ASMase по сравнению с другими типами клеток [5, 11, 14, 16, 18]. Механизм апоптоза эндотелиальных клеток был детально исследован и описан Z. Fuks и R. Kolesnick (2005). Окно доз облучения, при которых происходит опосредованная церамидом гибель эндотелиальных клеток, начинается с 8–10 Гр при однократном воздействии и достигает максимума при 20–25 Гр [5, 22]. Гипотетическая иллюстрация дозозависимости механизмов гибели клеток в опухолях была представлена в публикации C.W. Song и соавт. (2012) [12]. Авторы предположили, что 10% клоногенных клеток являются гипоксическими, прямая гибель опухолевых оксигенированных клеток является основной в диапазоне до 5 Гр, прямая гибель гипоксических клеток доминирует в диапазоне 5–12 Гр, а непрякая гибель и тех и других опухолевых клеток из-за повреждения сосудов преобладает в дозах, превышающих 10–

12 Гр. При этом, уровень прямой и косвенной гибели клеток при СРХ/СТЛТ зависит от размера фракции, а не от общей дозы [12].

В публикации H.J. Park и соавт. (2012), обобщившей 43 репрезентативных исследования радиационно-индуцированных изменений сосудистой сети опухоли, показано, что однократные, «умеренно высокие» дозы облучения (5–10 Гр) вызывают первоначальное увеличение кровотока с последующим возвращением к исходному или более низкому уровню в течение нескольких дней. При более высоких разовых дозах (10–15 Гр) немедленное снижение кровотока сохраняется в течение нескольких дней, однако, в последующем также возвращается к контрольному уровню. Наконец, при очень высоких разовых дозах (15–20 Гр) кровотока в опухоли быстро уменьшается, сопровождается необратимым повреждением сосудов и гибелью опухолевых клеток [5, 21].

В исследовании K.A. Kumar и соавт. (2017) при выполнении динамической магнитно-резонансной томографии до и после СРХ/СТЛТ при оценке уровня перфузии установлено, что показатель объема плазмы (Vp), связанный с васкуляризацией опухоли, был значительно ниже у пациентов, с длительным (20 мес.) локальным контролем. Средний показатель Vp для пациентов без местного рецидива, по сравнению с пациентами с местным рецидивом, составил — 76% и + 28% соответственно (p < 0,01). Чувствительность и специфичность прогностического значения Vp для локального контроля составили 100% и 98% [23].

Усиление сосудистого ответа на облучение при комбинированном лечении потенциально может способствовать снижению дозы при СРХ/СТЛТ и уменьшению токсичности при значительном повышении результатов лечения. Один из подходов к повышению эффективности ЛТ за счет воздействия на сосудистые механизмы заключается в попытках одновременного угнетения ангиогенеза. Так, E.A. Kleibeuker и соавт. (2012) в своей публикации описали явление сосудистой нормализации — ремоделирования дисфункциональной опухолевой сосудистой сети, заключающееся в увеличении количества перicyтов, оптимизации состояния базальной мембраны и уменьшении дилатации сосудов в ходе проведения ангиостатической терапии. Однако, угнетение ангиогенеза вызывает снижение плотности сосудов и уменьшение перфузии, соответственно, вызывает гипоксию опухоли с повышением радиорезистентности. Для переходного периода нормализации сосудов, улучшения перфузии и оксигенации опухоли в процессе антиангиогенной терапии предложен термин «окно нормализации», которое, вместе с индуцированной облучением передачей сигналов проангиогенеза,

обеспечивает рациональное сочетание антиангиогенной и лучевой терапии [16, 24].

В публикациях J.P. Truman и соавт. (2010–2018) продемонстрировано, что локальный уровень церамидов во внешней оболочке плазматической мембраны определяет, находятся ли эндотелиальные клетки в антиапоптотическом (проангиогенном) или проапоптотическом (антиангиогенном) состоянии. Соответственно, существует возможность использовать антиангиогенную терапию для усиления церамидной сигнализации. Восстановление уровня церамида в клетках, где путь ASase ранее был ингибирован VEGF/bFGF, вновь способно запустить апоптоз, даже в продолжающемся их присутствии. Мощное, но быстро преходящее ингибирование рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) может быть достаточным, чтобы вызвать синергию с СРХ/СТЛТ, что указывает на важность сроков доставки антиангиогенных препаратов — непосредственно перед облучением [13].

Заключение

Описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к четырем крупным и тесно взаимосвязанным моделям: 1) линейно-квадратичная модель и ее модификации; 2) сосудистая модель; 3) радиоиммунобиологическая модель; 4) модель немишеных эффектов [1, 2, 5, 6, 11–24]. Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение, а их роль и вклад меняются в зависимости, прежде всего, от разовых доз, а затем — от режимов фракционирования и общих доз. Накопленные данные свидетельствуют о целесообразности формирования единой модели, объединяющей все описанные, для максимально корректного отражения комплексных алгоритмов реализации эффектов различных вариантов лучевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Qiu B, Aili A, Xue L. et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. *Front Oncol*. 2020;7(10):1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165.
- Vaughan A, Rao SD. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. In: Sethi RA, Barani, IJ, Larson DA, Roach III M, editors. *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy*. Cham (Switzerland): Springer. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7.
- Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic Radiation Oncology*. Berlin: Springer; 2010: 575. doi:10.1007/978-3-642-11666-7.
- Joiner MC, van der Kogel AJ. et al. *Basic Clinical Radiobiology*. 5th ed. CRC Press, Taylor and Francis Group. 2018; 360. Available from: <https://doi.org/10.1201/9780429490606>.
- Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A. et al. *Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy*. Switzerland AG: Springer Nature; 2019: 435. doi:10.1007/978-3-030-16924-4.
- Zeman EM. The history and radiobiology of hypofractionation. In: Kaidar-Person O, Chen RC, editors. *Hypofractionated and stereotactic radiation therapy: a practical guide*. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2018:1-31. doi:10.1007/978-3-319-92802-9.
- Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS. et al. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro-Oncology* [Internet]. 2017;19(2):38-49. doi:10.1093/neuonc/now301.
- Emami B, Lyman J, Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1991;21(1):109-22. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-y.
- Desideri I, Loi M, Francolini G. et al. Application of radiomics for the prediction of radiation-induced toxicity in the IMRT era: current state-of-the-art. *frontiers in oncology* [Internet]. 2020;10: 1708. doi:10.3389/fonc.2020.01708.
- Yang Y, Deng L, Yang Y. et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Lung Cancer* [Internet]. 2022;23(2):95-107. doi:10.1016/j.clcc.2021.06.009.
- Ministro A, de Oliveira P, Nunes RJ. et al. Low-dose ionizing radiation induces therapeutic neovascularization in a pre-clinical model of hindlimb ischemia. *Cardiovascular Research* [Internet]. 2017;113(7):783-94. doi:10.1093/cvr/cvx065.
- Song CW, Park HJ, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortmans P, editors. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications*. 5th ed. Heidelberg: Springer; 2012: 51-61. doi:10.1007/174_2011_264.
- Truman JP, Garcia-Barros M, Kaag M. et al. Endothelial membrane remodeling is obligate for anti-angiogenic radiosensitization during tumor radiosurgery. *PLoS One*. 2010;5(9). doi: 10.1371/annotation/6e222ad5-b175-4a00-9d04-4d120568a897.
- Sherwood LM, Parris EE, Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-6. doi:10.1056/nejm197111182852108.
- Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-Induced Angiogenesis: Good and Evil. *Genes & Cancer*. 2011;2(12):1117-33. doi:10.1177/1947601911423654.

16. Kleibeuker EA, Griffioen AW, Verheul HM. et al. Combining angiogenesis inhibition and radiotherapy: A double-edged sword. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):173-82. doi:10.1016/j.drug.2012.04.002.
17. Zhang S, Zhang D, Sun B. Vasculogenic mimicry: Current status and future prospects. *Cancer Letters.* 2007;254(2):157-64. doi:10.1016/j.canlet.2006.12.036.
18. Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):489-502. doi:10.1007/s10555-007-9094-7.
19. Mottram JC. A factor of importance in the radio sensitivity of tumours. *Br. J. Radiol.* 1936;9(105):606-14. doi:10.1259/0007-1285-9-105-606.
20. Garcia-Barros M, Thin TH, Maj J. et al. Impact of stromal sensitivity on radiation response of tumors implanted in SCID hosts revisited. *Cancer Res.* 2010;70(20):8179-86. doi:10.1158/0008-5472.can-10-1871.
21. Park HJ, Griffin RJ, Hui S. et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res.* 2012;177(3):311-27. doi:10.1667/rr2773.1.
22. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.
23. Kumar KA, Peck KK, Karimi S. et al. A pilot study evaluating the use of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI to predict local recurrence after radiosurgery on spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(6):857-65. doi:10.1177/1533034617705715.
24. Rani V, Prabhu A. Combining Angiogenesis Inhibitors with Radiation: Advances and Challenges in Cancer Treatment. *Curr Pharm Des.* 2021;27(7):919-31. doi:10.2174/138161282666201002145454.

Поступила в редакцию 07.09.2022
 Прошла рецензирование 28.09.2022
 Принята в печать 22.12.2022

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

Vascular mechanisms in the radiobiological effects from high-dose radiotherapy

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

A literature review describes the role of vascular mechanisms in achieving the radiobiological effects of high-dose radiotherapy. The basic terms of radiobiology can be described by several closely related models: linear-quadratic (LQ), vascular, immune and non-targeted. Each of them describes a different element of the cumulative response to the radiation therapy. The role and contribution of these models to the overall number varies. First of all, it depends on the single dose irradiation, then on the dose-per-fraction regimens and on the total radiation dose. According to the collected data, a single generalizing model would be useful.

The tumor vasculature is essential for keeping the tumor alive and facilitating its growth. It strongly influences the tumor microenvironment and determines the overall response to radiation therapy. High radiation doses per fraction (more than 10 Gy) lead to vascular endothelial apoptosis, immediate severe vascular response and acute tumor ischemia. This phenomenon is associated with the activity of acid sphingomyelinase, followed by hydrolysis of sphingomyelin that generates ceramide, which in its turn initiates transmembrane apoptosis signaling.

Key words: review, radiobiology, high-dose irradiation, vascular endothelial apoptosis; vascular, immune and non-targeted of irradiation

For citation: Arseniev AI, Kanaev SV, Arseniev EA, Tarkov SA, Barchuk AA, Melnik YuS, Nefedov AO, Novikov RV, Zozulya AY, Gagaa KE, Aristidov NY, Antipov FE, Merezko YuO, Ilyin ND, Novikov SN. Vascular mechanisms in the radiobiological effects from high-dose radiotherapy. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):180–186. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186

Сведения об авторах

**Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839. +7(921)943-33-51; andrey.arseniev@mail.ru.

Новиков Сергей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687. +7(965)7582822; krokon@mail.ru.

Канаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код: 1602-5672. +7(921)965-21-42; kanaev37@mail.ru.

Арсеньев Евгений Андреевич, медицинский физик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. +7(952)354-70-51; evgenarsenb@gmail.com.

Тарков Сергей Александрович, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN-код: 9125-4953. +7(952)3537171; tarkov.s.a@mail.ru.

Барчук Антон Алексеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN-код: 3599-5665. +7(921)946-80-36; barchuk.anton@gmail.com.

Мельник Юлия Сергеевна, медицинский физик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. +7(911)231-92-54; julielmeln@gmail.com

Нефедов Андрей Олегович, канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-код: 2365-9458. +7(904)647-61-90; herurg78@mail.ru.

Новиков Роман Владимирович, д-р мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>. +7(921)784-39-50, novikov-spb@mail.ru.

Зозуля Антон Юрьевич, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-код: 3344-5337. +7(919)130-01-98; antonzozulya@yandex.ru.

Гагуа Кетеван Элгуджаевна, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. SPIN-код: 3282-5532. +7(921)924-60-24; kety87@mail.ru.

Аристидов Николай Юрьевич, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. SPIN-код: 5739-6973. +7(911)125-13-56; nik.aristidov@mail.ru.

Антипов Филипп Евгеньевич, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>. +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com.

Мережко Юрий Олегович, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>. +7(911)168-19-26; shihtmaht@mail.ru.

Ильин Николай Дмитриевич, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>. +7(911)939-72-82. ilinnd@rambler.ru.

**Arseniev Andrey Ivanovich*, MD, PhD, DSc, Prof., Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, andrey.arseniev@mail.ru, +7(921)943-33-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>, SPIN-code: 9215-6839.

Kanaev Sergey Vasilyevich, MD, PhD, DSc, Prof., Chief Researcher, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)965-21-42, kanaev37@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>, SPIN-code: 1602-5672.

Arseniyev Evgeny Andreevich, Medical Physicist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(952)354-70-51, evgenarsen6@gmail.com.

Tarkov Sergey Alexandrovich, MD, PhD, Thoracic Surgeon, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(952)3537171, tarkov.s.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-code: 9125-4953

Barchuk Anton Alekseevich, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)946-80-36, barchuk.anton@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-code: 3599-5665

Melnik Yulia Sergeevna, Medical Physicist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)231-92-54; juliemeln@gmail.com.

Nefedov Andrey Olegovich, MD, PhD, Head of the oncology department of St. Petersburg Research Institute of Physiopulmonology, +7(904)647-61-90, herurg78@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-code: 2365-9458

Novikov Roman Vladimirovich, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)784-39-50, novikov-spb@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

Zozulya Anton Yuryevich, MD, PhD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(919)130-01-98; antonzozulya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-code: 3344-5337.

Gagua Ketevan Elgudzhaevna, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)924-60-24, kety87@mail.ru, SPIN-code: 3282-5532

Aristidov Nikolay Yuryevich, MD, PhD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)125-13-56, nik.aristidov@mail.ru, SPIN-code: 5739-6973

Antipov Philip Evgenievich, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.

Merezhko Yuri Olegovich, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.

Ilyin Nikolay Dmitrievich, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)939-72-82, ilinnd@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.



*А.А. Мусаелян^{1,2}, А.Г. Иевлева³, Е.А. Отраднава³, А.М. Дегтярев⁴,
 И.А. Зарембо¹, Е.Н. Имянитов³, С.В. Орлов^{1,2}*

Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки

¹ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБНУ «НИИ НП», г. Сочи
³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
⁴ГБУЗ ОД № 2, г. Сочи

Рак тела матки (РТМ) занимает одну из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости у женского населения. При этом до четверти всех случаев РТМ представлены распространенным процессом, при котором до недавнего времени отсутствовали эффективные подходы к лечению после прогрессирования заболевания на стандартной химиотерапии. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) позволили значительно расширить терапевтические опции для этой группы пациентов. Несмотря на то, что терапия ИКТ при РТМ продемонстрировала многообещающие результаты, данное заболевание является гетерогенным, что обуславливает важность изучения потенциальных предикторов эффективности лечения. В обзорной статье представлены данные о молекулярных основах ключевых предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию при РТМ и их клиническом значении при рецидивирующем и метастатическом заболевании.

Ключевые слова: рак тела матки; иммунотерапия; микросателлитная нестабильность; мутационная нагрузка опухоли; PD-L1

Для цитирования: Мусаелян А.А., Иевлева А.Г., Отраднава Е.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Имянитов Е.Н., Орлов С.В. Предикторы эффективности иммунотерапии при раке тела матки. Вопросы онкологии. 2023;69(2):187–194. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-187-194

Введение

Рак тела матки (РТМ) — четвертое по частоте злокачественное новообразование у женщин, заболеваемость которым в последние десятилетия неуклонно возрастает [1]. В России прирост заболеваемости за 2010–2020 гг. составил 15,4 % [2]. Большая часть вновь диагностируемых случаев РТМ представляет собой локализованные формы с благоприятным прогнозом, однако у 15–25 % больных РТМ наблюдается рецидиви-

рующее или метастатическое заболевание, которое характеризуется низким показателем общей выживаемости (ОВ) [3]. Стандарт первой линии лечения больных распространенным РТМ включает платиносодержащую химиотерапию и гормонотерапию, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) при этом составляет около 13 мес. [4]. Эффективные подходы к лечению после прогрессирования на указанных схемах терапии до недавнего времени отсутствовали [5].

В 2011 г. в клиническую практику была внедрена новая эффективная разновидность лечения — терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [6]. Появление ИКТ привело к значительным изменениям в стандартах лечения многих солидных опухолей, включая рецидивирующий и метастатический РТМ [7]. Применение ИКТ позволило значительно увеличить показатели ОВ для некоторых типов злокачественных новообразований. Вместе с тем, до 80 % больных оказываются резистентными к проводимому лечению [8]. Кроме того, иммунотерапия также связана со значительной токсичностью и высокой стоимостью лечения [9]. Таким образом, эти ограничения обуславливают высокую актуальность поиска и изучения предиктивных маркеров ответа на ИКТ [9, 10]. Данный обзор посвящен основным предиктивным маркерам ответа на иммунотерапию при рецидивирующем или метастатическом РТМ.

Микросателлитная нестабильность

Микросателлиты представляют собой короткие (длиной 1–6 нуклеотидов), распределённые по всему геному повторяющиеся последовательности ДНК [11]. Эти участки подвержены мутациям из-за склонности фермента ДНК-полимеразы к «проскальзыванию» повторяющихся фрагментов во время репликации [12]. Накопление такого рода мутаций, т. е. уменьшение или увеличение числа микросателлитных повторов, называется микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability, MSI)

[13]. Причиной микросателлитной нестабильности в опухолях обычно становятся нарушения в системе репарации неправильно спаренных нуклеотидов (MMR- mismatch repair), которая в норме исправляет ошибки во вновь реплицированной ДНК [11, 14]. Дефект работы MMR может возникать вследствие наследственных либо соматических альтераций [10]. Наследственная мутация в одном из генов системы MMR, MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2, обуславливает аутосомно-доминантное заболевание — синдром Линча, также известный как наследственный неполипозный колоректальный рак [15]. Такие мутации являются причиной появления MSI лишь в 5 % случаев РТМ [16]. Основными причинами MSI при РТМ являются соматические эпигенетические нарушения — в первую очередь, гиперметилирование промотора MLH1, а также инактивация MSH2 или подавление экспрессии MMR с помощью микроРНК [10, 16, 17].

Опухоли с дефектами системы MMR характеризуются высокой частотой мутаций и, следовательно, потенциально большим количеством неоантигенов, которые могут распознаваться иммунной системой как чужеродные [18, 19]. В соответствии с высокой иммуногенностью опухолей с MSI, они обычно характеризуются высоким уровнем опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, включая цитотоксические Т-клетки [20]. Механизмом «уклонения» опухоли от уничтожения иммунной системой при этом служит активация иммуносупрессорных молекул, таких как лиганд рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1), а также регуляторных Т-клеток (Treg) [18]. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного

ответа PD1 и PD-L1 может служить ключевой терапевтической опцией в лечении значительной доли больных метастатическим РТМ, так как частота MSI у этой категории больных достигает 30 % [16, 21]. Ряд клинических испытаний ИКТ при РТМ с MSI действительно продемонстрировал многообещающие результаты. В двух исследованиях II фазы, которые включали 15 и 9 ранее леченных больных с РТМ, получавших анти-PD-1 терапию пембролизумабом, частота объективных ответов (ЧОО) составила 55 % и 56 % соответственно [22]. Во II фазе исследования KEYNOTE-158, которое включало 79 больных РТМ с MSI, получавших пембролизумаб во 2 и последующих линиях, ЧОО составила 48 %, при этом полный ответ был достигнут в 14 % случаев (n = 11) [23]. Медиана ВВП оказалась равна 13,1 мес., а медиана ОБ не была достигнута [23].

Показана эффективность применения другого анти-PD-1 антитела, ниволумаба, при наличии MSI: у 13 ранее леченных больных распространенным РТМ ЧОО оказалась равна 38,5 % (5/13), а у 7 пациентов было отмечено уменьшение размера опухоли по сравнению с исходным уровнем [24]. Исследование GARNET показало схожий показатель частоты достигнутых объективных ответов на фоне терапии анти-PD-1 антителом достарлимабом [25]. Исследование включало больных с распространенным РТМ, получавших ИКТ в монорежиме: 129 случаев с наличием MSI и 161 больной с микросателлит-стабильными опухолями (microsatellite stable, MSS) [25]. В MSS-позитивных случаях ЧОО составила 43,5 %, тогда как в случаях MSS — только 14,1 % [25].

Таблица 1. Основные предиктивные маркеры эффективности иммунотерапии при раке тела матки

Предиктивный маркер/ Predictive marker	Препарат/ Drug	Число пациентов/ Number of patients	Конечная точка/ Endpoint	Источник/ Source
MSI	Пембролизумаб	79	ЧОО — 48 % ВВП — 13,1 мес. ОБ — не достигнута	[23]
	Ниволумаб	13	ЧОО — 38,5 %	[24]
	Достарлимаб	129 MSI 161 MSS	ЧОО: при MSI 47 % vs. при MSS 3 %	[25]
	Дурвалумаб	36 MSI 35 MSS	ЧОО: при MSI 43,5 % vs. при MSS 14,1 % ВВП: при MSI 8,3 мес. vs. при MSS 1,8 мес. ОБ: при MSI не достигнута мес. vs. при MSS 12 мес.	[26]
	Пембролизумаб + ленаватиниб	11 MSI 94 MSS	ЧОО: при MSI 63,6 % vs. при MSS 36,2 % ОБ: при MSI не достигнута мес. vs. при MSS 16,4 мес.	[29]
	Пембролизумаб + ленаватиниб	65 MSI 346 MSS	ЧОО: при MSI 40,0 % vs. при MSS 30,3 %	[31]
TMB (в случаях MSS)	Достарлимаб	94- TMB-H 141- TMB-L	ЧОО: при TMB-H 45,5 % vs. при TMB-L- 12,1 %.	[25]

Примечания. MSI — microsatellite instability, микросателлитная нестабильность. MSS — microsatellite stable, микросателлитная стабильность. TMB — мутационная нагрузка опухоли. TMB-H — высокий уровень TMB. TMB-L — низкий уровень TMB. ЧОО — частота объективных ответов. ВВП — выживаемость без прогрессирования. ОБ — общая выживаемость.

В исследовании PHAEDRA, оценивающее эффективность анти-PD-L1 препарата дурвалумаба в 1 и последующих линиях, были включены больные с распространенным РТМ: 36 случаев с MSI, 35 — с MSS [26]. ЧОО в этих группах составила 47 % и 3 % соответственно (табл. 1). Медиана ВБП составила 8,3 мес. в когорте с MSI по сравнению с 1,8 мес. в когорте с отсутствием MSI [26]. Медиана ОВ не была достигнута при MSI по сравнению с 12 мес. при отсутствии MSS [26].

Несмотря на очевидное предиктивное значение феномена MSI, более половины пациентов с MSI-положительными опухолями не отвечают на лечение [26]. В пилотном исследовании II фазы было продемонстрировано, что тип молекулярного повреждения, приводящего к MSI, имеет значение для формирования чувствительности к ИКТ. Исследование включало 6 пациентов с наследственными или соматическими мутациями в генах системы MMR («Линч-подобный РТМ») и 18 случаев спорадического РТМ с гомозиготным метилированием промоторной области MLH1 [27]. ЧОО при лечении пембролизумабом составила 100 % при Линч-подобном РТМ, но только 44 % — в опухолях с метилированием MLH1 ($p = 0,024$), трехлетняя ВБП: 100 % против 30 % ($p = 0,017$), а трехлетняя ОВ 100 % против 43 % ($p = 0,043$) [27]. Интересно, что по сравнению с MSI-положительными РТМ, обусловленными гиперметилированием MLH1, при Линч-подобном РТМ наблюдался значительно более высокий уровень внутриопухолевой инфильтрации CD68+ макрофагами ($p = 0,022$), а также более высокий уровень мутационной нагрузки ($p = 0,0076$) [27]. Таким образом, необходим дальнейший поиск дополнительных предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию у больных распространенным РТМ с наличием MSI.

Комбинированная иммунотерапия при отсутствии MSI

Одним из путей преодоления первичной и приобретенной резистентности у пациентов с метастатическим РТМ является потенцирование иммунотерапии путем ингибирования VEGF-опосредованной иммунной супрессии [28]. В фазе Ib/II исследования KEYNOTE-146/Study111, которое включало 108 ранее леченных больных РТМ, изучалось потенцирование эффекта пембролизумаба с помощью антиангиогенного мультикиназного ингибитора ленватиниба [29]. Данная комбинация продемонстрировала хорошие результаты не только у пациентов с MSI, но и в отсутствие этого феномена. ЧОО составила 36,2 % у больных РТМ с MSS ($n = 94$) и 63,6 %

у больных с MSI-положительными опухолями ($n = 11$) (табл. 1) [29]. Медиана ОВ у больных с MSS опухолями равнялась 16,4 мес., а при MSI медиана ОВ не достигнута [29, 30].

Исследование III фазы KEYNOTE-775/Study309 подтвердило результаты KEYNOTE-146. В испытание были включены 827 ранее леченных больных распространенным РТМ, 697 MSI и 130 MSS случаев, которые были рандомизированы для получения комбинации пембролизумаба с ленватинибом ($n = 411$) либо монокимиотерапии ($n = 416$) [31]. Комбинированная иммунотаргетная терапия оказалась более эффективной, чем химиотерапия, в т. ч. и в группе пациентов без MSI. В частности, в когорте MSS случаев ЧОО составила 30,3 % при комбинированной терапии и 15,1 % при монокимиотерапии ($p < 0,0001$), медиана ОВ — 17,4 против 12 мес. ($p = 0,0001$) соответственно [31]. Несмотря на полученные результаты применения иммунотаргетной терапии при РТМ с отсутствием MSI, необходим поиск молекулярных детерминант эффективности проводимого лечения у группы больных, которые отвечают на эту комбинацию.

Другим подходом в усилении ответа на иммунотерапию является ее комбинирование с PARP-ингибиторами. Синергичный эффект обусловлен накоплением повреждений ДНК, вызванных ингибированием белка репарации PARP, которые приводят к увеличению экспрессии PD-L1 и, как следствие, потенцируют противоопухолевый ответ на ингибирование контрольных точек [32]. В исследовании DOMES, в котором изучалось применение анти-PD-L1 терапии дурвалумаба в сочетании с ингибитором PARP олапарибом, включены 54 больных распространенным РТМ, ранее получавших химиотерапию [32]. Показана хорошая переносимость комбинации, однако не достигнута первичная конечная точка ВБП ≥ 6 мес. у 50 % включенных в анализ больных [32]. Из-за неоднородности и отсутствия контрольной группы трудно оценить и сделать окончательные выводы о клинической эффективности. Также небольшой размер выборки служит ограничением для возможности проведения подгруппового анализа [32]. В свою очередь, добавление анти-VEGF антитела, бевацизумаба, к комбинации анти-PD-L1 терапии и PARP-ингибитора, продемонстрировало высокую эффективность [33]. В исследовании EndoBARR, включавшем 30 ранее леченных больных распространенным РТМ, ЧОО составила 42 %, а медиана ВБП и ОВ составила 5,3 и 13,3 мес. [33]. В случаях с MSI комбинированная терапия также оказалась наиболее эффективной: медиана ВБП достигла 11,9 мес. [33].

Комбинированная терапия может служить перспективным подходом в преодолении приобретенной резистентности к анти-PD-1/PD-L1 антителам у пациентов с метастатическим РТМ, ранее получавших моноиммунотерапию, однако результатов исследования, посвященных данному направлению, на момент написания статьи опубликовано не было [35].

Мутационная нагрузка опухоли

Ещё одним молекулярным параметром, связанным с повышенной вероятностью ответа на иммунотерапию, является мутационная нагрузка опухоли (ТМВ — tumor mutational burden), т. е. общее количество мутаций в опухолевом геноме [36, 37]. Высокий уровень ТМВ, как уже упоминалось ранее, наблюдается при MSI опухолях вследствие дефектов в системе MMR [37]. Помимо этого, чрезвычайно высокая частота мутаций наблюдается при т.н. «ультрамутантном» подтипе РТМ, обусловленном мутациями в гене POLE [40]. Мутации в экзонуклеазном домене этого гена нарушают точность репликации ДНК и встречаются примерно в 10 % РТМ [9]. Было показано, что POLE-положительные опухоли богаты инфильтрированы лимфоцитами и имеют высокую неоантигенную нагрузку [41]. Тем не менее, ТМВ также имеет ограничения в качестве биомаркера [42]. Например, известны мутации, инактивирующие важные компоненты системы презентации неоантигенов, которые могут препятствовать индукции иммунного ответа даже при высоком показателе ТМВ [43, 44]. Кроме того, не существует универсального определения высокого значения ТМВ [43].

Хотя большинство MSI-позитивных РТМ характеризуется высоким уровнем ТМВ, только 16 % опухолей с высоким ТМВ имеют MSI, что позволяет потенциально расширить показания для назначения иммунотерапии в монорежиме [39, 40]. В исследованиях KEYNOTE-158 и GARNET высокий уровень ТМВ (10 и более мутаций на 1 мегабазу ДНК) ассоциировался с хорошим ответом на ИКТ даже в когорте больных с MSS [45, 46]. В частности, в группе опухолей разных локализаций с высоким ТМВ, не связанным с MSI, ЧОО при лечении пембролизумабом оказалась равна 28 % (23/81), а при низком уровне ТМВ — 6 % (43/688) [45].

В исследовании GARNET при применении анти-PD-1 антитела достарлимаба при РТМ ЧОО у пациентов с высоким уровнем ТМВ и отсутствием MSI составила 45,5 % по сравнению с 12,1 % у пациентов с низким уровнем ТМВ (табл. 1) [25]. Следует отметить, что мутации в экзонуклеазном домене гена POLE были обнаружены в 5 случаях, в трёх из которых также

наблюдалась MSI. Объективный ответ на лечение был зафиксирован у двух из трёх больных с сочетанием MSI и мутаций POLE [25]. Таким образом, ТМВ может служить перспективным дополнительным маркером ответа на ИКТ при распространенном РТМ.

Экспрессия PD-L1

Активация иммуносупрессивного молекулярного пути с участием рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 — один из значимых механизмов избегания опухолями уничтожения собственной иммунной системой. Этот путь является основной мишенью современной иммунотерапии. При некоторых опухолевых локализациях была показана предиктивная ценность экспрессии белка PD-L1. В частности, у больных немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1 в более чем 50 % опухолевых клеток применение пембролизумаба продемонстрировало значимое увеличение ОБ по сравнению с химиотерапией, что послужило поводом для одобрения препарата в первой линии у этой группы больных.

Для РТМ характерен наиболее высокий уровень экспрессии PD1 и PD-L1 среди опухолей женской репродуктивной системы: доля случаев с гиперэкспрессией этих белков составляет 40–80 % при эндометриоидном раке, 10–68 % при серозных опухолях, 23–69 % при светлоклеточных опухолях [47]. J. Pakish и соавт. также показали, что в опухолях с MSI отмечается более высокая экспрессия PD-L1 по сравнению со случаями без MSI [48]. Вместе с тем, немногочисленные выполненные до сих пор исследования, оценивающие PD-L1 в качестве маркера ответа на ИКТ при РТМ, в целом не поддерживают предиктивную роль этого фактора [22, 25].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ)

Одним из перспективных маркеров эффективности ИКТ может служить степень инфильтрации опухоли лимфоцитами [49]. Это связано с тем, что под воздействием блокаторов контрольных точек иммунного ответа реактивируются предсуществующие в опухоли цитотоксические Т-лимфоциты, при этом наибольшее значение, как предполагается, имеют находящиеся внутри «гнезд» из опухолевых клеток иммунные элементы [50–52]. Высокая лимфоцитарная инфильтрация характерна для РТМ с MSI и с мутациями POLE [31, 47, 53, 54]. Примечательно, что характер инфильтрации при РТМ отличается в зависимости от типа повреждения в системе MMR: при синдроме Линча наблюдается

более низкое число макрофагов, увеличенное количество CD8+ клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению со спорадическими опухолями с MSI, предполагая, что на иммунный ответ влияют механизмы, лежащие в основе микросателлитной нестабильности [55, 56]. Однако в настоящее время не было опубликовано результатов клинических исследований, посвященных изучению предиктивной ценности ОИЛ в качестве отдельного маркера либо в комбинации с другими маркерами при РТМ.

Заключение

Микросателлитная нестабильность пока является основным предиктивным маркером для иммунотерапии при РТМ. При РТМ с MSI эффективна монотерапия ИКТ, в то время как у больных с микросателлит-стабильными опухолями хорошие результаты показывает комбинация ИКТ и леватиниба. Другими перспективными маркерами ответа на иммунотерапию являются мутационная опухолевая нагрузка и количество опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов.

Вклад авторов

Мусаелян А.А.— разработка концепции исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи.

Иевлева А.Г. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Отрадна Е.А., Дегтярев А.М. — сбор и обработка данных, редактирование статьи.

Имянитов Е.Н., Орлов С.В. — идея и разработка дизайна, сбор и обработка данных, научное редактирование статьи.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ 17-75-30027-Р.

ЛИТЕРАТУРА

- Restaino S, Dinoi G, La Fera E, et al. Recurrent Endometrial Cancer: Which Is the Best Treatment? Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4176. doi:10.3390/cancers14174176.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252 [Каприн AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia (illustrated). 2021:252. (In Russ.)].

- Tronconi F, Nero C, Giudice E, et al. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;180:103851. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103851.
- Neri M, Peiretti M, Melis GB, et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(16):2019-2032. doi:10.1080/14656666.2019.1654996.
- Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019. doi:10.3322/caac.21561.
- Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8:561. doi:10.3389/fphar.2017.00561.
- Lei Y, Li X, Huang Q, Zheng X, Liu M. Progress and Challenges of Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade. *Front Oncol*. 2021;11:609. doi:10.3389/fonc.2021.617335.
- Puccini A, Battaglin F, Iaia ML, et al. Overcoming resistance to anti-PD1 and anti-PD-L1 treatment in gastrointestinal malignancies. *J Immunother Cancer*. 2020. doi:10.1136/jitc-2019-000404.
- Mullen MM, Mutch DG. Endometrial tumor immune response: predictive biomarker of response to immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2366–8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4122.
- Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, et al. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Warsaw, Poland)*. 2014;10:70–6. doi:10.1515/med-2015-0005.
- Gilson P, Merlin J-L, Harlé A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA). *Cancers (Basel)*. 2021;13:1491. doi:10.3390/cancers13071491.
- Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, et al. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. *Arch Toxicol*. 2020. doi:10.1007/s00204-020-02833-z.
- Kunitomi H, Banno K, Yanokura M, et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2017. doi:10.3892/ol.2017.6640.
- Baretti M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018;189:45–62. doi:https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.004.
- Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016. doi:10.1038/nm.4191.
- Hashmi AA, Mudassir G, Hashmi RN, et al. Microsatellite instability in endometrial carcinoma by immunohistochemistry, association with clinical and histopathologic parameters. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019. doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2601.
- Vagios S, Doulgeraki T, Giannikaki E, Kavoura E, Papadimitriou C, Gakiopoulou H, et al. Could Mismatch Repair Status Serve as a Biomarker for Immunotherapy in Endometrial Carcinoma? *Anticancer Res* 2020;40:1669–1676. doi:10.21873/anticancer.14118.
- Zhang P, Liu M, Cui Y, et al. Microsatellite instability status differentially associates with intratumoral immune microenvironment in human cancers. *Brief Bioinform*. 2021;22:bbaa180. doi:10.1093/bib/bbaa180.
- Choi YY, Kim H, Shin S-J, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage

- II/III gastric cancer: post hoc analysis of the classic randomized controlled study. *Ann Surg.* 2019;270.
20. Yang G, Zheng R, Jin Z. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019. doi:10.1007/s00432-019-03053-4.
 21. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *J Oncol.* 2020;2020:1807929. doi:10.1155/2020/1807929.
 22. Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, et al. How immunotherapy modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.844801.
 23. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40:752–61. doi:10.1200/JCO.21.01874.
 24. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020;38:214–22. doi:10.1200/JCO.19.00818.
 25. Oaknin A, Gilbert L, Tinker A V, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, singl. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e003777. doi:10.1136/jitc-2021-003777.
 26. Antill Y, Kok P-S, Robledo K, et al. Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A non-randomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002255. doi:10.1136/jitc-2020-002255.
 27. Roque DM, Bellone S, Siegel ER, et al. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *J Clin Oncol.* 2021;39:5523. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5523.
 28. Taylor MH, Lee C-H, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38:1154–1163. doi:10.1200/JCO.19.01598.
 29. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:2981–92. doi:10.1200/JCO.19.02627.
 30. Cao W, Ma X, Fischer JV et al. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives. *Biomark Res.* 2021;9:49. doi:10.1186/s40364-021-00301-z.
 31. Makker V, Colombo N, Casado Herr ez A, et al. O008/#785 A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: study 309/keynote-775. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:A4-A5. doi:10.1136/ijgc-2021-IGCS.8.
 32. Post CCB, Westermann AM, Boere IA, et al. Efficacy and safety of durvalumab with olaparib in metastatic or recurrent endometrial cancer (phase II DOME trial). *Gynecol Oncol.* 2022;165(2):223-229. doi:10.1016/j.ygyno.2022.02.025.
 33. Bradley WH, Hayes MP, Taylor N, et al. An open label, nonrandomized, multisite phase II trial combining bevacizumab, atezolizumab, and rucaparib for the treatment of previously treated recurrent and progressive endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:5510. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5510.
 34. Chen T-H, Chang PM-H, Yang M-H. Combination of pembrolizumab and lenvatinib is a potential treatment option for heavily pretreated recurrent and metastatic head and neck cancer. *J Chinese Med Assoc.* 2021;84. doi:10.1097/JCMA.000000000000497.
 35. Büttner R, Longshore JW, López-Ríos F, et al. Implementing TMB measurement in clinical practice: considerations on assay requirements. *ESMO Open.* 2019;4:e000442. doi:10.1136/esmoopen-2018-000442.
 36. Chelariu-Raicu A, Mahdi H, Slomovitz BM. Changing treatments paradigms and role of immunotherapy in recurrent endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022;34(1):28-35. doi:10.1097/GCO.0000000000000768.
 37. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9:34. doi:10.1186/s13073-017-0424-2.
 38. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic significance of mismatch repair defects in endometrial cancer: an nrg oncology/gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3062–8. doi:10.1200/JCO.2016.67.8722.
 39. Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2019;14:339–67. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043609.
 40. Yen T-T, Wang T-L, Fader AN, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020;39:26–35. doi:10.1097/PGP.0000000000000585.
 41. Socinski M, Velcheti V, Mekhail T, et al. LBA83 - Final efficacy results from B-F1RST, a prospective phase II trial evaluating blood-based tumour mutational burden (bTMB) as a predictive biomarker for atezolizumab (atezo) in 1L non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2019;30:v919–20. doi:10.1093/annonc/mdz394.081.
 42. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018. doi:10.1002/cam4.1372.
 43. Jiang M, Peng W, Pu X, et al. Peripheral blood biomarkers associated with outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab and durvalumab monotherapy. *Front Oncol.* 2020;10:913. doi:10.3389/fonc.2020.00913.
 44. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019. doi:10.1093/annonc/mdz116.
 45. Prasad V, Addeo A. The FDA approval of pembrolizumab for patients with TMB >10 mut/Mb: was it a wise decision? *No. Ann Oncol.* 2020;31:1112–4. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.001.

46. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1353–65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
47. Rousset-Rouviere S, Rochigneux P, Chretien A-S, et al. Endometrial carcinoma: immune microenvironment and emerging treatments in immuno-oncology. *Biomed.* 2021;9. doi:10.3390/biomedicines9060632.
48. Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, et al. Immune microenvironment in microsatellite-instable endometrial cancers: hereditary or sporadic origin matters. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4473–81. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2655.
49. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and POLE mutation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021;161:621–8. doi:10.1016/j.ygyno.2021.02.030.
50. Kojima YA, Wang X, Sun H, et al. Reproducible evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) using the recommendations of International TILs Working Group 2014. *Ann Diagn Pathol.* 2018;35:77–9. doi:10.1016/j.anndiagpath.2018.05.007.
51. Jung IK, Kim SS, Suh DS, et al. Tumor-infiltration of T-lymphocytes is inversely correlated with clinicopathologic factors in endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57:266–73. doi:10.5468/ogs.2014.57.4.266.
52. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24:235–51. doi:10.1097/PAP.000000000000162.
53. Voong KR, Feliciano J, Becker D, et al. Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med Vol 5, No 18 (September 2017) Ann Transl Med (Focus "Emerging Uses Biomarkers Lung Cancer Manag.* 2017. doi:10.21037/atm.2017.06.48.
54. Kim K-J, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells and CD8+ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers. *Hum Pathol.* 2014;45:285–93. doi:10.1016/j.humpath.2013.09.004.
55. Auguste A, Genestie C, De Bruyn M, et al. Refinement of high-risk endometrial cancer classification using DNA damage response biomarkers: a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2018;31:1851–61. doi:10.1038/s41379-018-0055-1.
56. Meng Y, Yang Y, Zhang Y, et al. The role of an immune signature for prognosis and immunotherapy response in endometrial cancer. *Am J Transl Res.* 2021;13:532–48.

Поступила в редакцию 07.10.2022

Прошла рецензирование 25.01.2023

Принята в печать 16.02.2023

*A.A. Musaelyan^{1,2}, A.G. Iyevleva³, E.A. Otradnova³,
A.M. Degtyarev⁴, I.A. Zarembo¹, E.N. Imyanitov³,
S.V. Orlov^{1,2}*

Predictive markers of response to immunotherapy in uterine cancer

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

²Research Institute of Medical Primatology, Sochi, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴ State Budgetary Healthcare Institution Oncological Dispensary No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Territory, Sochi, the Russian Federation

Uterine cancer (UC) is one of the leading oncological diseases in women. In up to a quarter of all UC cases, the disease progresses after standard chemotherapy with no effective treatment options until recently. Immune checkpoint inhibitors (ICI) have significantly expanded therapeutic options for this group of patients. Although ICI therapy for UC has shown promising results, this disease is heterogeneous, emphasizing the importance of studying potential predictors of treatment effectiveness. The review article presents data on the molecular basis of key predictive markers of response to immunotherapy in UC and their clinical significance in recurrent and metastatic disease.

Keywords: uterine cancer; immunotherapy; microsatellite instability; tumor mutational burden; PD-L1

For citation: Musaelyan AA, Iyevleva AG, Otradnova EA, Degtyarev AM, Zarembo IA, Imyanitov EN, Orlov SV. Predictive markers of response to immunotherapy in uterine cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):187–194. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-187-194

Сведения об авторах

**Мусаелян Арам Ашотович*, канд. мед. наук, врач-онколог онкологического отделения №9 НИИ хирургии и неотложной помощи ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ «НИИ НП», Россия, 354376 Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>, a.musaelyan8@gmail.com.

Иевлева Аглая Геннадиевна, канд. мед. наук, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>, aglayai@inbox.ru.

Отраднова Екатерина Андреевна, научный отдел биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1978-8163>, katya.otradnova@mail.ru.

Зарембо Ирина Александровна, заведующая онкологическим отделением №9 НИИ хирургии и неотложной помощи ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-0161>, zaremboi@mail.ru.

Дегтярев Алексей Михайлович, канд. мед. наук, врач-онколог, главный врач ГБУЗ ОД № 2, 354057, Краснодарский край, г. Сочи, Дагомысская ул., д.38; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>.

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

Орлов Сергей Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р. мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ НП», Россия, 354376 Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, 177; вед. науч. сотр. отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>, orloff-sv@mail.ru.

**Musaelyan Aram Ashotovich*, PhD (Med.), MD, Oncologist, Oncology Department No. 9, Research Institute of Surgery and Emergency Care, First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory, 354376, Russia; email: a.musaelyan8@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>.

Iyevleva Aglaya Gennadiyevna, PhD (Med.), Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: aglayai@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Otradnova Ekaterina Andreevna, Research Division of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, email: katya.otradnova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1978-8163>.

Zaremba Irina Alexandrovna, PhD (Med.), Oncology Department No. 9, Research Institute of Surgery and Emergency Care First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia, email: zaremba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-0161>.

Degtyarev Alexey Mikhailovich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution Oncological Dispensary No. 2 of the Ministry of Health of Krasnodar Territory, 38 Dagomysskaya St., Sochi, Krasnodar Territory, 354057, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-223X>.

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

Orlov Sergey Vladimirovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Director of the Research Institute of Medical Primatology; 177 Mira St., Veseloe, Sochi, Adler District, Krasnodar Territory, 354376, Russia; Leading Researcher of the Clinical Oncology Department at the First Pavlov State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia, email: orloff-sv@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>.



А.А. Захаренко, М.А. Беляев, И.В. Вервекин, И.А. Палтышев

Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Прогрессирование после радикального лечения при раке желудка определяет неблагоприятный прогноз для жизни пациента. Канцероматоз брюшины — частый вариант прогрессирования, при котором возможности системной химиотерапии ограничены. Профилактика развития канцероматоза в лечении нематастатического рака желудка могла бы уменьшить частоту прогрессирования. Представленный обзор литературы освещает завершённые и продолжающиеся исследования по регионарным методам внутрибрюшинной химиотерапии, применяющиеся в процессе комплексного радикального лечения с целью профилактики перитонеального канцероматоза рака желудка у пациентов с высоким риском его возникновения. Авторами проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (99 %), РИНЦ (1 %), а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM, ClinicalTrials.gov) и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Около 50 % работ опубликованы за последние 5 лет. Для написания данного литературного обзора было использовано 62 источника.

Ключевые слова: обзор; рак желудка; внутрибрюшинная химиотерапия; аэрозольная; гипертермическая

Для цитирования: Захаренко А.А., Беляев М.А., Вервекин И.В., Палтышев И.А. Методы профилактической внутрибрюшинной химиотерапии в лечении рака желудка с высокими рисками перитонеального канцероматоза (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(2):195–202. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202

Введение

Комплексное лечение местно-распространенного нематастатического рака желудка (РЖ) в

сочетании с современной периоперационной химиотерапией (ХТ) в настоящее время является стандартным протоколом для больных РЖ со II–III стадией [1]. Несмотря на это, 5-летняя выживаемость при данных стадиях не превышает 40 % с частотой рецидивов 40–80 % [2]. Наиболее частым вариантом прогрессирования при РЖ является канцероматоз брюшины, когда ожидаемая продолжительность жизни ограничивается 3–9 мес. [3]. Метастазы РЖ по брюшине возникают у трети больных и определяют неблагоприятный прогноз [4]. Исследование, S.P. Dineen и J.M. Pimiento (2021) с участием более 1000 пациентов, перенесших радикальную гастрэктомию D2 по поводу РЖ, выявило прогрессирование у половины больных, из них в виде канцероматоза, возникшего в период до 1,5 лет после успешно выполненной радикальной операции — у 15,5 % [5]. Другие исследования продемонстрировали плохое проникновение химиопрепаратов в брюшину при системной химиотерапии и значимую ее токсичность [6, 7].

К факторам высокого риска развития канцероматоза брюшины при РЖ относят серозную инвазию опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие свободных опухолевых клеток, выявленных при цитологическом исследовании смывов с брюшины (Cy+/P0) [8, 9, 10, 11, 12]. Примечательно, что положительные данные цитологического исследования, даже при отсутствии метастатического поражения брюшины имеют те же прогнозы, что и уже имеющийся канцероматоз [13]. Y. Yonemura и соавт. показали, что при исходной Cy+/P0 после радикального лечения канцероматоз брюшины развивался у 80 % пациентов в сравнении с 45 % пациентов с отрицательными результатами (Cy-/P0) [14].

Принято полагать, что канцероматоз брюшины возникает по причине циркулирующих в брюшной полости свободных опухолевых клеток, которые или спонтанно «открепляются» от первичной опухоли с поверхности серозной оболочки, или появляются в результате интраоперационной диссеминации при хирургических манипуляциях [15].

Некоторые авторы придают теории ятрогенной диссеминации основное значение [16]. Именно поэтому некоторыми исследовательскими группами предложено физическим способом удалять свободные опухолевые клетки, что теоретически должно уменьшать метастазирование свободных раковых клеток в брюшину и брюшную полость. С этой целью проводится обширный интраоперационный перитонеальный лаваж брюшной полости большим количеством физиологического раствора (Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage — EIPL). В 2009 г. Kuramoto и соавт. впервые доложили, что EIPL может продлить общую и безрецидивную выживаемость после выполнения радикальных операций по поводу РЖ в сочетании с внутрибрюшинной химиотерапией [17]. Впоследствии были проведены четыре многоцентровых рандомизированных контролируемых исследования для оценки эффективности EIPL в качестве профилактики канцероматоза при местно-распространенном РЖ, которые, к сожалению, не показали значимых различий с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости [18, 19, 20, 21]. Схожий результат был показан и в последнем метаанализе W. Тао и соавт. (2021), объединяющем данные 5 рандомизированных контролируемых исследований, посвященным EIPL [22].

Обоснование внутрибрюшинной химиотерапии. Согласно гипотезе «захвата опухолевых клеток» Р.Н. Sugarbaker и соавт., свободные опухолевые клетки «прикрепляются» в зоне оперативного вмешательства в течение нескольких минут, чему способствует захват фибрина и цитокинов. Захваченные клетки мало восприимчивы к воздействию системной химиотерапии [23]. По этой причине внутрибрюшинная химиотерапия представляется наиболее эффективной, если проводится непосредственно во время операции, либо сразу после нее, поскольку цитостатик непосредственно воздействует на опухолевые клетки в фибрине, образующемся в процессе хирургического вмешательства. Отсроченное введение цитостатика приводит как к худшему его проникновению в клетки, так и к менее равномерному его распределению по брюшной полости из-за возможного спаечного процесса в дальнейшем [24]. Преимущество регионарной химиотерапии перед системной заключается в введении химиопрепарата непосредственно в брюшную полость, что позволяет воздействовать большей концентрацией лекарственного вещества на опухолевые клетки в течение более длительного периода времени при низкой системной концентрации [25, 26]. Поэтому профилактика канцероматоза при имеющихся рисках его возникновения может улучшать отдаленные результаты лечения больных РЖ.

За последние три десятилетия было предложено несколько методик внутрибрюшинной химиотерапии. К ним относятся гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy — HIPEC), нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия и внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy — PI-PAC). Данные методики применяются при РЖ с лечебной и профилактической целью.

Профилактическая гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC). Целесообразность проведения HIPEC с профилактической целью обусловлено двумя ее благоприятными механизмами: большие объемы жидкости, используемые во время HIPEC, снижают концентрацию свободных циркулирующих опухолевых клеток, а синергетический эффект гипертермии и цитостатика оказывает значимое воздействие на остаточные опухолевые клетки [27].

Первые исследования по сравнению только хирургического подхода и комбинации хирургии с HIPEC с профилактической целью приходится на конец 80-х годов XX в. [28]. H.J.F. Brenkman и соавт. (2019) в своем систематическом обзоре обобщили результаты наиболее значимых исследований: медиана общей выживаемости (ОВ) составила 32–35 мес. против 22–28 мес. при комбинации HIPEC с операцией в сравнении с только хирургическим лечением, при частоте перитонеальных рецидивов 7–27 % против 14–45 % [29]. Veeharry и соавт. провели трехлетний анализ безрецидивной выживаемости и показали, что в группе профилактической HIPEC 3-летняя ОВ была выше (93 % против 65 %, $p = 0,0054$), а частота возникновения перитонеального канцероматоза ниже (3 % против 23 %, $p < 0,05$) при использовании профилактической HIPEC [30]. В аналогичном ретроспективном исследовании Lee и соавт. частота рецидивов также была значительно ниже в группе профилактической HIPEC, ОВ в группе профилактической HIPEC составила 71,4 % против 40,0 % без HIPEC ($p = 0,01$) [31].

В метаанализе Desiderio и соавт. добавление HIPEC продемонстрировало снижение общего риска прогрессирования (ОР 0,73; 95 % ДИ, 0,59–0,89; $p = 0,002$) [32]. Метаанализ Sun и соавт. на основе 10 РКИ также показал преимущество комбинации HIPEC с хирургическим вмешательством при РЖ стадии T4a без метастазов по брюшине, доказав значительное снижение риска смертности (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,64–0,83; $p < 0,001$), а также прогрессирования в виде перитонеального канцероматоза (ОР 0,45; 95 % ДИ 0,28–0,72; $p = 0,001$) [33]. В настоящее время проводятся несколько исследований по применению HIPEC в профилактическом режиме (табл. 1).

Таблица 1. Основные продолжающиеся исследования по профилактической HIPEC

№	Оригинальное название	Страна	Период	Критерии включения	Первичные конечные точки	n
1	D2 Resection and HIPEC in Locally Advanced Gastric Carcinoma (GASTRICHIP) [28]	Франция	2013–2026	T3-T4 N0-N+Cy+/-/P0	Общая выживаемость	367
2	Prophylactic Surgery Plus HIPEC With CO2 in Patients Affected by Gastric Carcinoma (GOETH) [29]	Италия	2020–2025	T3-T4 N0-N+Cy+ /P0	Безрецидивная выживаемость	240
3	Prophylactic Preoperative HIPEC in Advanced Gastric Cancer at High Risk of Peritoneal Recurrence (CHIMERA) [30]	Польша	2020–2026	T3-T4a/N0-3b Cy?	Прогрессирование по брюшине в течение 6 мес	600
4	HIPEC + FLOT vs. FLOT Alone in Patients With Gastric Cancer and GEJ (PREVENT) [31]	Германия	2020–2027	T3-T4a, Нлюбая M0	Безрецидивная выживаемость	200

Продолжается рандомизированное многоцентровое исследование GASTRICHIP по оценке эффективности HIPEC (оксалиплатин 250 мг/м², длительность 30 мин, температура 42–43 °С, как открытым, так и закрытым способом), выполняемой в дополнение к гастрэктомии D1-D2 после проведенной неоадьювантной химиотерапии при РЖ [34] с оценкой 5-летней ОВ. Критерием включения в исследование является вовлечение опухоли серозной оболочки и/или поражение лимфатических узлов, и/или положительные данные цитологического исследования. Результаты исследования ожидаются к 2026 г. Аналогичное рандомизированное исследование GOETH проводится для сравнения открытого хирургического вмешательства и лапароскопической HIPEC в отношении безрецидивной выживаемости [35]. Также продолжается схожее многоцентровое рандомизированное исследование CHIMERA, в которое планируется включить 600 пациентов для оценки частоты возникновения перитонеального канцероматоза через 6 мес. после операции [36]. В этом исследовании авторы предлагают выполнение предоперационной лапароскопической HIPEC после неоадьювантной химиотерапии FLOT, используя в качестве цитостатика Иринотекан (300 мг/м², длительность 45 мин, температура 42 °С.).

В 2021 г. анонсировано новое многоцентровое, рандомизированное исследование PREVENT с включением 200 пациентов для изучения применения адьювантной интраоперационной HIPEC с Цисплатином (75 мг/м², длительность 90 мин, температура 42 °С) после 3–6 предоперационных циклов FLOT по оценке безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоте рецидивов через 2–3 года [37].

Вопрос повышения риска при проведении HIPEC активно обсуждается и зачастую является контраргументом против использования этой методики в профилактическом режиме. По данным некоторых авторов, проведение HIPEC может приводить к послеоперационной лихорадке, тяжелым местным и/или системными инфек-

циям, несостоятельности анастомоза, кишечной непроходимости, кровотечениям, миелосупрессии и т. д. [38, 39, 40, 41]. В то же время метаанализы рандомизированных контролируемых исследований не показали значительного увеличения частоты послеоперационных осложнений [42, 43]. Таким образом, можно утверждать, что применение HIPEC в профилактическом режиме не является значительным фактором риска и может улучшать отдаленные результаты лечения РЖ при сравнительно невысокой частоте послеоперационных осложнений [44].

Нормотермическая внутрибрюшинная химиотерапия. Нормотермическая внутрибрюшинная ХТ представляет собой введение химиопрепарата в брюшную полость через установленные дренажи во время оперативного вмешательства или посредством установки подкожного перитонеального порта. Так, например, внутрибрюшинное введение Паклитаксела позволило группе авторов элиминировать свободные опухолевые клетки после оперативного вмешательства в случае серозной инвазии или при наличии положительных перитонеальных смывов [45]. К нормотермической внутрибрюшинной химиотерапии относят EPIC — раннюю внутрибрюшинную химиотерапию, которая осуществляется непосредственно в первые сутки после радикального хирургического вмешательства. Kwon и соавт. проводили EPIC больным с серозной инвазией при РЖ комбинацией Митомицина С, вводимого в первые сут после радикального лечения, и 5-Фторурацила в последующие 4 дня [46]. Исследование показало статистически значимое снижение частоты перитонеального рецидива в группе EPIC, составив 18,5 % в сравнении с 32,2 % соответственно (p = 0,038). Пятилетняя общая и специфическая выживаемости при РЖ в группе EPIC составили 47,4 % и 53,1 %, а в группе без EPIC — 26,7 % и 29,7 % соответственно (p = 0,012 и p = 0,011). Опубликованы исследования, сообщающие о почти 80 % 5-летней выживаемости при комбинации системной периоперационной и внутрибрюшинной ХТ Паклитакселом, а так-

же комбинации Паклитаксела и пероральных цитостатиков при серозо-позитивном РЖ после радикальной гастрэктомии [47, 48]. Продолжается наблюдение за долгосрочной выживаемостью в исследовании GAPS, показавшее ранее значимый клинический и патоморфологический ответ (71,4 % и 68,1 % соответственно) при комбинации внутрибрюшинного и внутривенного введения Паклитаксела плюс S-1 с последующей гастрэктомией D2 [49]. В завершённом исследовании INPACT авторам не удалось доказать превосходства внутрибрюшинного над внутривенным введением относительно ОВ или выживаемости без прогрессирования: двухлетняя выживаемость в группах внутрибрюшинной и внутривенной терапии составила 64,1 % и 72,3 % соответственно ($p = 0,573$) [50]. Однако сравнивать результаты этих двух исследований не является корректным, поскольку если в исследовании GAPS включались только пациенты с серозной инвазией как основного фактора негативного прогноза, то в INPACT допускалось включение и больных с положительными перитонеальными смывами, и даже макроскопически определяемыми очагами с минимальным индексом перитонеального карциноматоза (Peritoneal Cancer Index — PCI).

В настоящее время проводится исследование RHOENIX-GC2, в котором пациентов рандомизируют для проведения стандартной системной или комбинированной (внутрибрюшинной и системной) ХТ в зависимости от результатов цитологического исследования перитонеального лаважа. Первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость после 3-летнего периода наблюдения. Всего планируется включить в исследование 300 пациентов [51].

Аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением (PIPAC). Аэрозольная внутрибрюшинная ХТ (PIPAC) является новым и наименее изученным видом регионарной ХТ. Преимущество его применения заключено в том,

что доставка химиопрепарата в виде аэрозоля позволяет ему лучше всасываться на поверхности брюшины. Проведенные первые исследования по PIPAC прежде всего относились к доказательствам безопасности методики в отношении гигиены труда и переносимости метода [52, 53]. Aiyami и соавт. проанализировали почти 2000 процедур PIPAC более чем на 800 пациентах и сообщили о сравнительно небольшой летальности 2,7 % и небольшой частоте нежелательных явлений (СТСАЕ> II степени) 12–15 % [54]. В дальнейшем PIPAC стал применяться прежде всего при неэффективности и непереносимости системного лечения при прогрессировании заболевания в виде канцероматоза брюшины (КБ). Некоторые исследования показали снижение индекса PCI при лечении методикой PIPAC [55]. Кроме этого, ряд исследователей сообщают о выраженном опухолевом ответе при нескольких последовательных процедурах PIPAC, особенно в сочетании с системной ХТ. Так, например, В. Хомяков и соавт. в проспективном исследовании показали, что PIPAC приводит к патологическому ответу (включая полный и частичный) почти у одной трети пациентов (60 %) и медиане выживаемости 13 мес. [56]. G. Nadiradze и соавт. на небольшой группе больных РЖ и КБ сообщили, что из 60 процедур PIPAC у 24 пациентов (со средним числом PCI — 16) у 50 % пациентов ($n = 12$) наблюдался ответ опухоли с достаточно впечатляющей медианой выживаемости (МВ) в 15,4 мес. Полный патоморфологический ответ наблюдался у 25 % ($n = 6$) пациентов [57]. А исследование Aiyami и соавт. в 2021 г. показало, что МВ может достигать 19 мес. [58].

Профилактическая PIPAC. Методика PIPAC разработана недавно, а большинство исследований проведены на неоднородных группах больных. Опыт об использовании PIPAC в лечебном режиме, т. е. уже при имеющемся перитонеальном канцероматозе невелик. В настоящее время

Таблица 2. Продолжающиеся исследования по профилактической PIPAC

№	Название (оригинальное название)	Страна	Начало/конец	Критерии включения	Конечные точки	Кол-во включенных
1	Adjuvant Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) During Laparoscopic Resection in High-risk Gastric Cancer Patients: A Multicentre Phase-I Study (PIPAC-OPC4)	Дания Швеция	2020–2022	T любая/ N любая/ M0 Cy+/P0	частота осложнений; нежелательные явления	20
2	Neoadjuvant Chemotherapy With Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy(PIPAC) Plus SOX Plus Olaparib (PISOXO) for Locally-invaded-gastric Cancer (DRAGON VI)	Китай	2020–2022	T4bN0-3M0	Частота патоморфологического ответа TRG1a+1b	30
3	Feasibility of adding pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients	Австралия	2020–2025	T4 или N1-3 или Cy+/P0	частота осложнений	10
4	Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt- (GASPACCO)	Россия	2021–2025	T3-4/ N любая/ M0 Cy+/P0	общая выживаемость	302

нет завершенных исследований об использовании PIPAC в качестве периперационного лечения РЖ высокого риска без макроскопических перитонеальных метастазов. Продолжается несколько исследований, посвященных применению PIPAC с профилактической целью (табл. 2).

Проспективное исследование безопасности PIPAC-OPC4 (основные конечные точки — частота осложнений и нежелательных явлений), проходящее в Дании и Швеции, находится в стадии завершения с оценкой использования метода у 20 пациентов РЖ высокого риска, у которых Су+/P0 является критерием включения в исследование [59]. В качестве одной из вторичных конечных точек авторы планируют определить частоту перевода из Су+/P0 в Су-/P0. Основная цель азиатского исследования Dragon VI — сопоставить эффективность предоперационной PIPAC в сочетании с внутривенной химиотерапией с только системной ХТ у 30 пациентов с местно-распространенным РЖ [60]. Будет проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости с целью получения предварительных результатов для планирования нового рандомизированного контролируемого исследования II/III фазы. При этом авторы не уточняют, является ли предоперационная положительная цитология противопоказанием для включения в исследование. Также в 2021 г. в Австралии начато исследование PIPAC-O+, в котором пациентам с нематастатическим РЖ и высоким риском перитонеального канцероматоза (включая Су+/P0) оценивается стандартная неoadьювантная химиотерапия, с добавлением PIPAC и последующей гастрэктомией. Первичной конечной точкой исследования будет безопасность метода, периперационные осложнения и частота прерываний стандартной схемы комплексного лечения [61]. Су+/P0 является критерием включения в исследование как один из факторов риска канцероматоза брюшины.

Целью проспективного рандомизированного исследования GASPACCO, начатого в 2021 г. в России, является изучение эффективности метода интраоперационной PIPAC в комплексном лечении РЖ в адьювантном режиме (первичная конечная точка — ОВ, вторичные — безрецидивная выживаемость и осложнения) [62]. В исследование включаются пациенты с местно-распространенным РЖ Су-/P0 при стадирующей лапароскопии перед началом неoadьювантного лечения.

Заключение

Несмотря на то, что применение некоторых видов внутрибрюшинной химиотерапии является многообещающей опцией в лечении местно-распространенного РЖ, до настоящего време-

ни отсутствует фундаментальная доказательная база о ее эффективности, позволяющая рекомендовать ее включение в рутинную клиническую практику. Необходимо проведение больших проспективных рандомизированных мультицентровых исследований, направленных на выявление группы больных со злокачественными опухолями желудка, у которых использование методики позволит значимо улучшить непосредственные и отдаленные онкологические результаты лечения.

Вклад авторов

Захаренко А.А. — анализ полученных данных;
Беляев М.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Вервекин И.В. — обзор публикаций по теме статьи;
Палтышев И.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Разработка дизайна исследования, анализ и обработка полученных данных финансируются в рамках государственного финансирования научной деятельности в ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
2. Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919846402. doi:10.1177/1758835919846402.
3. Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PM): Results of a single-center experience and register study. *J Gastric Cancer*. 2018;18(4):379–391. doi:10.5230/jgc.2018.18.e37.
4. Dineen SP, Pimiento JM. The landmark series: cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) for treatment of gastric cancer metastatic to peritoneum. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(8):4130–4137. doi:10.1245/s10434-021-09927-7.
5. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin—a longitudinal experience from a prospectively collected

- database of 1108 patients. *BMC Cancer*. 2015;15:73. doi:10.1186/s12885-015-1081-8.
6. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):717-726. doi:10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
 7. Brandl A, Prabhu A. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer peritoneal metastases: an overview of common therapeutic regimens. *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(Suppl 1):S32-S44. doi:10.21037/jgo-2020-04.
 8. Wu CW, Lo SS, Shen KH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*. 2003;27(2):153-8. doi:10.1007/s00268-002-6279-7.
 9. Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(3):635-48. doi:10.1016/s1055-3207(03)00035-8.
 10. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(5):347-353. doi:10.1245/aso.2005.03.065.
 11. Homma Y, Ushida S, Yamada M, et al. Positive peritoneal washing cytology in multiple cavities can predict poor prognosis of advanced gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):455-60. doi:10.1245/s10434-009-0764-2.
 12. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):678-85.
 13. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):12-26. doi:10.1016/j.ejso.2013.10.019.
 14. Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(2):85-97. doi:10.4251/wjgo.v2.i2.85.
 15. Iitaka Y, Kaneshima S, Tanida O, et al. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer*. 1979;44(4):1476-80. doi:10.1002/1097-0142(197910)44:4<1476::aid-cnrcr2820440442>3.0.co;2-r.
 16. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2702-13. doi:10.1245/s10434-007-9487-4.
 17. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2009;250(2):242-6. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.
 18. Kim G, Chen E, Tay AY, et al. Extensive peritoneal lavage after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPED): study protocol of an international multicentre randomised controlled trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):179-184. doi:10.1093/jjco/hyw153.
 19. Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, et al. Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG 1102 trial). *Br J Surg*. 2019;106(12):1602-1610. doi:10.1002/bjs.11303.
 20. Batista TP, Martins MR, Martins-Filho ED, et al. A phase II trial exploring the extensive intra-operative peritoneal lavage (EIPL) as a prophylactic strategy for peritoneal recurrence in locally advanced gastric cancer: reporting postoperative morbidity and mortality after early closure. *Arq Gastroenterol*. 2015 52(2):161-4. doi:10.1590/S0004-28032015000200017.
 21. Guo J, Xu A, Sun X, et al. Combined surgery and extensive intraoperative peritoneal lavage vs surgery alone for treatment of locally advanced gastric cancer: The SEIPLUS randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2019;154(7):610-616. doi:10.1001/jamasurg.2019.0153.
 22. Tao W, Liu X-Y, Cheng Y-X, et al. Does extended intraoperative peritoneal lavage really bring benefit on patients with gastric cancer? a meta-analysis of published clinical trials. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.715040
 23. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*. 2003;21(4):233-48. doi:10.1002/ssu.10042.
 24. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol*. 1989;16(4 Suppl 6):83-97.
 25. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, et al. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):45-57. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.111.
 26. Morgan RJ Jr, Synold TW, Xi B, et al. Phase I trial of intraperitoneal gemcitabine in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1232-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1735.
 27. Seshadri RA, Glehen O. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):198-207. doi:10.1007/s13193-016-0502-8.
 28. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer*. 1988;61(2):232-7. doi:10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
 29. Brenkman HJF, Pæva M, van Hillegersberg R, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer—a systematic review. *J Clin Med*. 2019;8(10):1685. doi:10.3390/jcm8101685.
 30. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer*. 2019;19(1):1256.
 31. Lee TY, Hsu CH, Fan HL, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with clinical T4 gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(9):1972-1979. doi:10.1016/j.ejso.2022.04.018.
 32. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience—A meta-analysis of randomised and high-quality

- non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017;79:1–14. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.030.
33. Sun J, Song Y, Wang Z et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 12, 2012;12(1):526. doi:10.1186/1471-2407-12-526.
 34. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer*. 2014;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-183>
 35. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT03917173, Prophylactic Surgery Plus HIPEC With CO2 in Patients Affected by Gastric Carcinoma.GOETH Study (GOETH). [last updated June 18, 2021]; [about 5 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917173>
 36. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04597294, Prophylactic Preoperative HIPEC in Advanced Gastric Cancer at High Risk of Peritoneal Recurrence (CHIMERA); [last updated 2022 Nov 14]; [about 5 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04597294>.
 37. G tze TO, Piso P, Lorenzen S, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma - the phase III «PREVENT»- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1158. doi:10.1186/s12885-021-08872-8.
 38. Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the era of value-based medicine. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2556–61. doi:10.1245/s10434-016-5096-4.
 39. Huo YR, Richards A, Liauw W, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1578–89. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.172.
 40. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D et al. Complications of Cytoreductive Surgery and HIPEC in the Treatment of Peritoneal Metastases. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):225-9. doi:10.1007/s13193-016-0504-6.
 41. Kelly KJ, Nash GM. Peritoneal debulking/intraperitoneal chemotherapy-non-sarcoma. *J Surg Oncol*. 2014;109(1):14–22. doi:10.1002/jso.23449.
 42. Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(2):283-6. doi:10.1093/jjco/hyq187.
 43. Mi D-H, Li Z, Yang K-H, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperthermia*. 2013;29(2):156–67. doi:10.3109/02656736.2013.768359.
 44. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z. Erratum in: *BMC Cancer*. 2019;19(1):1256.
 45. Imano M, Imamoto H, Itoh T, et al. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res*. 2011;47(4):254-9. doi:10.1159/000333803.
 46. Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients. *Cancer Res Treat*. 2014;46(3):270-9. doi:10.4143/crt.2014.46.3.270.
 47. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Intraperitoneal Paclitaxel is useful as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with serosal exposure. *Case Rep Oncol*. 2014;7(1):58-64. doi:10.1159/000358379.
 48. Peng YF, Imano M, Itoh T, et al. A phase II trial of perioperative chemotherapy involving a single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential S-1 plus intravenous paclitaxel for serosa-positive gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2015;111(8):1041-6. doi:10.1002/jso.23928.
 49. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*. 2010;21(1):67-70. doi:10.1093/annonc/mdp260.
 50. Takahashi N, Kanda M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial. *Gastric Cancer*. 2018;21(6):1014–23. doi:10.1007/s10120-018-0817-y.
 51. Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant or perioperative chemotherapy for patients with type 4 scirrhus gastric cancer: PHOENIX-GC2 Trial. *J Clin Med*. 2021;10(23):5666. doi:10.3390/jcm10235666.
 52. Tempfer CB, Solass W, Buerkle B, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in a woman with pseudomyxoma peritonei: a case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2014;10:32-5. doi:10.1016/j.gore.2014.10.001.
 53. Solass W, Kerb R, Mürdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):553-9. doi:10.1245/s10434-013-3213-1.
 54. Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):e368–e377. doi:10.1016/S1470-2045(19)30318-3.
 55. Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;1758835919846402. doi:10.1177/1758835919846402.
 56. Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A, et al. Results of systemic chemotherapy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer and synchronous peritoneal carcinomatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(2):5. doi:10.17116/onkolog2022110215.
 57. Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):367-73. doi:10.1007/s11605-015-2995-9.

58. Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):123–127. doi:10.1016/j.ejso.2020.05.021.
59. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04047004, Adjuvant PIPAC in Gastric Cancer Patients (PIPAC-OPC4); [last updated 2022 Oct 6]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047004>.
60. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04410887, Neoadjuvant Chemotherapy With PISOXO for Locally-invaded-gastric Cancer (LIGC); [last updated 2020 June 1]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04410887>.
61. Reid JL, Kanhere HA, Hewett PJ, et al. Can pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) be added to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients? A study protocol. *Pleura Peritoneum.* 2021;6(4):151–154. doi:10.1515/pp-2021-0132.
62. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04595929, Oncological Benefits of Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) in Patients With T3-4 Gastric Cancer Cyt- (GASPACCO); [last updated: November 25, 2020]; [about 9 screens]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595929>.

Поступила в редакцию 01.09.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.03.2023

*A.A. Zakharenko, M.A. Belyaev, I.V. Vervekin,
 I.A. Paltyshev*

Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review)

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Disease progression after surgical treatment is associated with a poor prognosis for patients with gastric cancer. Peritoneal carcinomatosis frequently occurs as a progression pattern that limits the opportunities for systemic chemotherapy. Treating non-metastatic gastric cancer with methods that prevent the development of carcinomatosis could reduce the frequency of progression. The literature review presents completed and ongoing research on regional methods of intraperitoneal chemotherapy used in complex radical treatment to prevent peritoneal carcinomatosis in patients at high risk. The authors conducted a literature search using Scopus, Web of Science, PubMed, and Russian Science Citation Index (RSCI) databases. The analysis included sources indexed in the Scopus and Web of Science databases (99 %), RSCI (1 %), as well as the National Library of Medicine's (NLM) clinical trial databases ClinicalTrials.gov and the US ICH GCP clinical trials registry. Approximately 50 % of the studies were published in the last 5 years. To write this literature review, 62 sources were used.

Keywords: review; gastric cancer; high-risk; intraperitoneal chemotherapy (IPC); pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC); hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

For citation: Zakharenko AA, Belyaev MA, Vervekin IV, Paltyshev IA. Preventive intraperitoneal chemotherapy in treating gastric cancer with high-risk peritoneal carcinomatosis (literature review). *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):195–202. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-2-195-202

Сведения об авторах

Захаренко Александр Анатольевич, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8; 9516183@mail.ru.

**Беляев Михаил Алексеевич*, канд. мед. наук, науч. сотр., руководитель отделения абдоминальной онкологии, зам. главного врача клиник по онкологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8.

Вервекин Илья Валерьевич, ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8.

Палтышев Илья Александрович, канд. мед. наук, руководитель отдела детской онкохирургии, врач-онколог, преподаватель кафедры онкологии ФПО, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6-8, eexss@mail.ru.

Zakharenko Alexander Anatolyevich, DSc (Med.), Prof., Head of the Scientific Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia. email: 9516183@mail.ru.

**Belyaev Mikhail Alekseevich*, PhD (Med.), Researcher, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy chief physician of oncology clinics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia.

Vervekin Ilya Valerievich, Resident of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia. email: iivervekin@yandex.ru.

Paltyshev Ilya Aleksandrovich, MD, PhD (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncosurgery, Oncologist, Lecturer at the Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia, phone: +79250581007, email: eexss@mail.ru.



*А.М. Бейшембаев¹, К.И. Жордания², Е.Д. Чой³, А.А. Туркменов⁴,
 К.Т. Жекшенбек⁵*

Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников (обзор литературы)

¹Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³Розль Метрополитен Университет, Бишкек, Кыргызская Республика

⁴Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика,

⁵Азиатский медицинский институт имени С. Тентишева, г. Кант, Кыргызская Республика

Гранулезоклеточные опухоли яичников, несмотря на свою индолентную природу, обладают высокой рецидивностью и связанной с ней смертностью. Задача современной лабораторной диагностики по своевременному выявлению этой патологии до сих пор не решена, что негативно сказывается на дальнейшей тактике лечения и прогноза.

Цель. Обзор данных современной литературы диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников.

Материал и методы. Статьи, взятые из Scopus, Web of Science, Pubmed. В обзор включены только статьи на английском языке за последние пять лет и только по гранулезоклеточным опухолям яичников.

Результаты. Золотой стандарт современной лабораторной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников — это иммуногистохимические исследования, а также жидкостная биопсия (определение циркулирующих опухолевых клеток и ДНК, в основном посредством полимеразной цепной реакции и секвенированием следующего поколения). Молекулярно-генетический анализ FOXL2 C.402>G (C134 W) выступают в роли необходимого дополнения. Все эти методы в основном нацелены на определения риска рецидивирования гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа.

Выводы. В диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников важнейшая задача, которая до сих пор не решена — это выявление пациентов с высоким риском рецидивирования. Золотой стандарт современной диагностики — иммуногистохимическое исследование. Такие методы как жидкостная биопсия (циркулирующие опухолевые клетки и циркулирующие ДНК), молекулярно-генетический анализ FOXL2 C.402>G (C134 W), выступают в роли необходимого дополнения.

Целесообразно продолжать новаторские исследования в вопросах улучшения качества диагностики данной патологии, что позволит оптимизировать дальнейшую тактику лечения и прогнозирования у пациентов с гранулезоклеточными опухолями яичников взрослого типа.

Ключевые слова: гранулезоклеточные опухоли; гранулезоклеточные опухоли взрослого типа; циркулирующие опухолевые клетки; циркулирующие ДНК; молекулярно-генетический анализ; FOXL2 C.402>G (C134 W)

Для цитирования: Бейшембаев А.М., Жордания К.И., Чой Е.Д., Туркменов А.А., Жекшенбек К.Т. Принципы современной диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников (обзор литературы). Вопросы онкологии. 2023;69(2):203–209. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-203-209

Введение

Гранулезоклеточные опухоли (ГКО), впервые описанные А.И. Абрикосовым в 1926 г. [1], составляют самый распространенный подтип опухолей стромы полового тяжа яичников и выявляются в 2–5 % от общего количества опухолей яичников [2]. ГКО возникают из гранулезных клеток поздних преовуляционных фолликулов и имеют с ними общие биохимические, морфологические, гормональные характеристики. Они классифицируются на два типа: ГКО взрослого типа (ГКОВТ) и ГКО ювенильного типа (ГКО-ЮТ), которые друг от друга отличаются гистологическими, иммуногистохимическими и генетическими характеристиками.

ГКОВТ составляют до 95 % эпидемиологических случаев в период пременопаузы и постменопаузы среди женщин с пиковым возрастным значением 50–55 лет. ГКОЮТ встречаются в 5 % случаев среди женского пола до 30 лет со средним значением 13 лет.

ГКОВТ имеют индолентный характер, однако отличаются высокой рецидивностью (~50 %), которая ассоциирована с 50–80 % летальностью [3]. ГКО представляют огромные трудности в современной диагностике вследствие редкой распространенности и схожести с другими опухолями [4]. В современной диагностике опухолей яичников и ГКО нет методов диагностики с высокой чувствительностью [5]. Однако точный диагноз крайне важен, так как влияет на тактику лечения и прогноз [6]. На сегодня основная проблема — выявление пациентов ГКОВТ с высоким риском рецидивирования [7].

Цель — обзор данных современной литературы в отношении диагностики гранулезоклеточных опухолей яичников.

Материал и методы

Статьи, взятые из Scopus, Web of Science, Pubmed. В обзор включены только статьи на английском языке за последние пять лет и только по гранулезоклеточным опухолям яичников. Выборка статей в обзор основана на применении следующих ключевых слов: обзор, лабораторная диагностика, рецидивность, гранулезоклеточные опухоли, гранулезоклеточные опухоли взрослого типа, гистопатология, жидкостная биопсия, ЦОК, цДНК, молекулярно-генетический анализ, FOXL2 C.402>G (C134 W).

Результаты

Лабораторная диагностика ГКО комплексная и охватывает гистологические и иммуногистохимические исследования, геномный анализ [6].

Расширенное гистологическое и иммуногистохимическое исследования — золотой стандарт лабораторной диагностики ГКО [8]. В гистопатологии важное значение имеют микроскопические характеристики и дифференциальный диагноз.

Микроскопические характеристики ГКОВТ, как правило, обладают следующими паттернами: смешанным, диффузным, островным, трабекулярным, узловым, фолликулярным, саркоматоидным.

В ГКОВТ цитоплазма ограниченная. Ядра бледные (ненасыщенные), однородные, от угловатой до овальной формы, обычно с бороздками. Они расположены друг к другу случайным образом.

ГКОВТ. Дифференциальный диагноз. Дифференцировать ГКОВТ от стромальных опухолей, текомы, клеточной фибромы трудно. К примеру, клетки ГКОВТ с бледной цитоплазмой могут быть похожи на клетки текомы. Дифференциальный диагноз ГКОВТ и опухолями Сертоли-Лейдига не представляет трудностей. Эндометриодные карциномы (ЭМК) могут обладать клетками с бледными ядрами и даже ядерными бороздками, которые изолированно могут быть

неотличимы от ГКОВТ. ЭМК могут также иметь диффузный, островной, трабекулярный паттерн, что также затрудняет дифференциальную диагностику.

Монодермальные тератомы, струма яичников, карциноид, могут также представлять трудности при дифференциальной диагностике из-за округлых структур, которые трудно отличить от телец Колл-Экснера, входящих в структуру ГКОВТ [9].

ГКО ювенильного типа (ГКОЮТ). Микроскопические характеристики. Микроскопически ГКОЮТ выглядят как пласты клеток, прерываемых фолликулами. Фолликулы ГКОЮТ разных размеров и содержат люминальную эозинофильную, либо базофильную жидкости. Может встречаться однородно солидный (афолликулярный) паттерн. Тельца Колл-Экснера практически отсутствуют. Клетки ГКОЮТ обладают богатой эозинофильной цитоплазмой и эвхроматическими либо гиперхроматическими ядрами, которые имеют округлую форму, без характерных включений [9].

ГКОЮТ. Дифференциальная диагностика. При гистологическом исследовании ГКОЮТ, в отличие от ГКОВТ, имеют гораздо меньшее количество телец Колл-Экснера, множество лютеинизированных клеток, гиперхроматические ядра округлой формы без включений, обладают высокой митотической активностью, а фолликулы нерегулярны по размерам и форме [9]. Светлоклеточный недифференцированный и переходно-клеточный раки могут обладать некоторыми характеристиками, схожими с ГКОЮТ, например, псевдопапиллярные разрастания. Однако, эти опухоли лишены истинных фолликулов и позитивности на ингибин и кальретинин.

Существенное значение в современной иммуногистохимии играют гормональные факторы, нарушение которых в период перименопаузы — отличительный признак ГКОВТ [10].

Эстроген альфа, бета, GPER1. В публикации U.M. Haltia и соавт. (2020 г.) по результатам исследования гормональных биомаркеров в 175 опухолевых и 51 сывороточных образцах рецептора фолликулостимулирующих гормонов (рФСГ) при ГКОВТ рецептор эстрогена бета (рЭБ) был гораздо более распространен в сравнении с рецептором эстрогена альфа (рЭА) и рецептором 1 эстрогена, связанного с G-протеином (GPER1). Так, иммунореактивность рЭА обнаружена в 33 % случаев, а иммунореактивность рЭБ — в 94 %. Окрашивающий паттерн при положительном рЭА был ядерным в 59 %, цитоплазмическим — в 48 %. Паттерн рЭБ был полностью ядерным. Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) GPER1 была обнаружена

в 14 %. Иммунореактивность рЭБ, GPER1 была гораздо выше при рецидивных опухолях, чем первичных. Иммунореактивность рЭА не проявила значимых различий [10].

Антимюллерово вещество (АМВ). АМВ — гликопротеин семейства трансформирующих факторов роста бета (СТФРБ), является онкомаркером ГКОВТ, так как активирует SMAD 1/5-сигнал и вызывает апоптоз клеток.

Отклонения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — распространенное явление при ГКОВТ. мРНК рецептора ФСГ (рФСГ) достигает до 90 %, а степень сигнала от умеренного до сильного достигает 60 %. рФСГ слабее при опухолях с высокой митотической активностью ($p = 0.01$).

Минимально инвазивными методами диагностики являются тонкоигольное аспирационное цитологическое исследование (ТИАЦ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под контролем ультразвуковой навигации [11].

ТИАЦ не часто применяется в диагностике ГКО. Тем не менее, по данным A.G. Zhou и соавт. (2018 г.), ТИАЦ у 300 пациентов с опухолями яичников продемонстрировала 100 % специфичность, 0 % ложноположительных результатов, 54,6 % чувствительность. Однако лишь 5 % всех опухолей оказались злокачественными [12].

В исследовании Aswathi K.M. (2021 г.) у 45 пациенток с опухолями яичников чувствительность ТИАЦ составила 66,7 %, специфичность — 100 %, положительная прогностическая ценность (ППЦ) — 100 %, отрицательная прогностическая ценность — 57,1 %, а диагностическая точность — 76,9 % [13].

ТИАЦ и ТИАБ обладают невысокой чувствительностью, при этом статистические показатели демонстрируют широкий разброс от 25 % до 100 %. В исследовании Y. Lu и L. Li (2021 г.) чувствительность составила 75 %. Ложноотрицательные результаты (ЛОТ) ТИАЦ и ТИАБ в диапазоне 17–43 %. В данном исследовании специфичность ТИАЦ и ТИАБ колебались в диапазоне от 84,0 % до 100 %. При этом специфичность составила 100 %. При анализе результатов оказалось, что у 87 % пациентов были доброкачественные опухоли яичников и у 13 % был диагностирован рак яичников, только в одном случае наблюдения был выставлен диагноз ГКО [14].

Гистологические и иммуногистохимические исследования — золотой стандарт лабораторной диагностики ГКО, однако они выполняются только после операции и не могут служить инструментом ранней диагностики ГКО, также есть некоторые другие ограничения [15]. В связи с этим, альтернативным методом раннего

обнаружения является неинвазивная жидкостная биопсия, куда входят ЦОК и цДНК [16, 17].

Е. Lou в своем исследовании оценил результаты 48 пациентов раком яичников. Был использован метод CellSearch. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) выявлены у 9/48 (18,4 %). Чувствительность ЦОК составила 25,7 % (95 % ДИ: 12,5 %, 43,3 %), специфичность — 100,0 % (95 % ДИ: 76,8 %, 100,0 %), ППЦ — 100,0 %, отрицательная прогностическая ценность — 35,0 % [5]. ЦОК высвобождаются из первичных опухолей в жидкость (в кровь) и используются в качестве диагностики ГКО, однако соотношение ЦОК и других клеток (в т. ч. неопухолевых этиологий) в крови крайне маленькое, в результате чего дифференциальная диагностика ГКО с применением ЦОК представляет очевидные затруднения. Методы изоляции ЦОК основаны на физических и биологических свойствах опухолевых клеток, к ним относятся Parsortix [18], Biotin/Ppy [19], MetaCell, TSF [20]. Самым известным методом считается CellSearch. ЦОК секвенируются посредством иммуноцитохимии [21] или анализом экспрессии генов преимущественно через полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией (от ПЦР) [22].

В метаанализе 24 исследований посредством иммуноцитохимии (14/24) порог детекции ЦОК составил 7,7–98 %, от ПЦР (7/24) 14–91 %, а посредством иммуноцитохимии и от ПЦР (3/24) 65–100 %. Уровень ЦОК был гораздо меньше при ГКО при ранних стадиях, чем при поздних ($p < 0.05$) [23]. В другом исследовании уровень ЦОК был в 8,4 и 16,9 раз выше в зависимости от стадии ГКО ($p < 0.0001$). Чувствительность иммуноцитохимии ЦОК составила 76–83 %, специфичность — 55–95 % [19]. Чувствительность от ПЦР ЦОК составила 22 %, специфичность — 85 %, а чувствительность от ПЦР + иммуноцитохимии — 83 %, специфичность — 97 % [23].

Анализ цДНК применяется в основном при диагностике серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) с чувствительностью > 75 % и специфичностью > 80 % [24]. Мета-анализ показал взаимосвязи между цДНК и общей выживаемостью (ОВ) при злокачественных опухолях при мультивариантном анализе: отношение рисков (ОР)=2.70; 95 % доверительный интервал (ДИ) [2.02–3.61], $p < 0.001$, а при моновариантном анализе: ОР=1.91; 95 % ДИ [1.59–2.29], $p < 0.001$; отношение шансов (ОШ) = 2.82; 95 % ДИ [1.93–4.13], $p < 0.001$. Однако данная статистика касается опухолей, не имеющих отношения к яичникам [25].

Впервые в метаанализе Y. Lu и L. Li (2021 г.) была сделана попытка исследования взаимосвязей между ОВ при раке яичников и получена

следующая статистика: для ОВ ОР=2.36, 95 % ДИ [1.76,3.17], $p < 0.001$; для выживаемости без прогрессирования (ВБП) — ОР=2.51, 95 % ДИ [1.83,3.45] [26]. Технологическими методами экстракции и секвенирования цДНК являются капельная цифровая полимеразная цепная реакция (кцПЦР), ВЕАМ, глубокое секвенирование меченого ампликона TAm-Seq, онкопрофилирование с помощью глубокого секвенирования CAPP-Seq, секвенирование полного экзома (СПЭ), полногеномное секвенирование (ПГС) [27]. Классическая ПЦР — золотой стандарт цДНК. Разновидностью является цифровая ПЦР (с лимитом чувствительности, равным 0,1–0,01 %), которая в свою очередь может быть в трех вариантах: цифровая капельная ПЦР (цкПЦР), солидная цифровая ПЦР (сцПЦР) и ВЕАМ [28, 29].

Секвенирование следующего поколения (ССП) второй метод цДНК. ССП позволяет секвенировать множественные гены и множественные геномные альтерации с чувствительностью <1 % (0,1–0,01 %) [30]. Вариантами ССП являются TAm-seq, Safe-SeqS; CAPP-seq, AmpliSeq. К методам ССП относятся глубокое секвенирование меченого ампликона TAm-Seq, онкопрофилирование с помощью глубокого секвенирования CAPP-Seq, секвенирование полного экзома (СПЭ), полногеномное секвенирование (ПГС). Предел детекции цДНК (~1–0,03 %) посредством ССП зависит от варианта. Самым чувствительным является TAm-Seq с детекцией аллельных частот на уровне 0,03 % [31]. Чувствительность TEC-Seq составляет ~97 %, а специфичность > 99 % [32]. В рамках исследования CancerSEEK [4] для диагностики 8 типов рака посредством цДНК был применен машинный алгоритм с чувствительностью 98 % и специфичностью > 99%.

Несмотря на ряд достоинств, в современной лабораторной диагностике ГКО ЦОК и цДНК могут рассматриваться исключительно как дополнение к тканевой биопсии [12].

В современной лабораторной диагностике ГКО важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу посредством ПЦР, ССП, полногеномному секвенированию (ПГС).

FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутация в гене FOXL2 является важным элементом в дифференциальной диагностике, так как она в 70–97 % приводит к ГКОВТ, характерна в основном для этого типа опухолей, и не свойственна другим новообразованиям яичников, включая ГКОЮТ [6]. В самом первом и крупном полногеномном секвенировании (ПГС) 46 опухолевых образцов FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутация обнаружена у 29/33 пациентов (88 %) [3]. По результатам исследования 39 различных онкогенов 83 ГКОВТ на сегодня доминантной мутацией является именно на FOXL2 C.402>G (C134 W), и на неё должен делаться основной упор [7].

ГКО имеют индолентный характер, однако отличаются высокой рецидивностью (~50%), которая ассоциирована с 50–80 % летальностью [3], что свидетельствует о важности своевременного выявления таких [7]. В геномном исследовании 46 опухолевых образцов обнаружено 239 геномных вариантов из COSMIC в отношении рецидивных опухолей [33].

По данным F. Kraus и соавт. (2020 г.) геномное исследование 40 опухолевых образцов (из которых 23 — первичные, 17 — рецидивные) показало, что дисбаланс (геномные мутации), способствуют рецидивности ГКОВТ. Так, геномные мутации произошли в 52 % случаев первичных ГКОВТ и в 82 % — в рецидивных.

Таблица. Разница между жидкостной биопсией (ЖБ) и тканевой биопсией (ТБ) [4]

Разница между жидкостной биопсией (ЖБ) и тканевой биопсией (ТБ)	
ЖБ (+)	ТБ (-)
Неинвазивная (жидкость)	Инвазивная (ткань)
Минимальный риск и боль	Вариабельный риск и боль
Повторяемость	Трудно-повторяемый
	Не всегда ткань может быть или доступна, или доступна в плане безопасности для тканевой биопсии
	Тканевая биопсия — дорогостоящая процедура
	Взятая ткань со временем может перестать быть репрезентативной ГКО, в связи с возникающими геномными мутациями
	Тканевая биопсия характеризует геномные мутации исключительно в рамках взятого тканевого образца
ЖБ (-)	ТБ (+)
Высокий процент ложноотрицательных результатов вследствие низкого объема цДНК на ранних стадиях ГКО	
Невысокая чувствительность	
Клональный гемопоэз	

Именно степень геномных мутаций является главным отличием первичных опухолей ГКОВТ от рецидивных [34].

Обсуждение

Лабораторная диагностика ГКО должна быть комплексной и охватывать гистологический, иммуногистохимический и геномный анализ [6]. Гистологическое и иммуногистохимические исследования — стандарт лабораторной диагностики ГКО, однако существенную роль играют и альтернативные методы ранней диагностики — неинвазивная жидкостная биопсия с определением ЦОК и цДНК. При использовании метода CellSearch чувствительность метода составляет 25,7 % (95 % ДИ: 12,5 %, 43,3 %), при специфичности 100,0 % (95 % ДИ: 76,8 %, 100,0 %). В ряде исследований чувствительность метода ПЦР ЦОК достигает 22 %, при специфичности — 85 % [5, 23].

Метод определения цДНК используется в основном при диагностике серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности с чувствительностью > 75 % и специфичностью > 80 %, однако не исключен вариант применения данного метода при ГКО [24].

ЦОК и цДНК-технологии в лабораторной диагностике ГКО могут выступать только как дополнение к стандартному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию ввиду недостаточной чувствительности и малой концентрации ЦОК и цДНК, в крови у пациенток ГКО на ранних стадиях заболевания, определяющих высокий уровень ложноотрицательных результатов.

В современной лабораторной диагностике ГКО важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу посредством ПЦР, ССП, полногеномному секвенированию. В настоящее время секвенируются новые виды геномных мутаций, которые могут потенциально приводить к рецидивам ГКО. Таргетированное секвенирование 400 онкогенов у 38 ГКОВТ пациентов показало, что мутации TERT C228T и C250T, MED12, TP53, CDKN2A/B встречались гораздо чаще в рецидивных, чем первичных опухолях [35]. В исследовании 10 образцов пациентов ГКО с применением ПГС мутация TP53 встретила в 3 первичных опухолях и 1 рецидивной, мутация CDKN2D в 1 первичной и 1 рецидивной. Авторы данного исследования не смогли сделать вывод о связи между данными геномными вариантами мутациями и рецидивностью ГКОВТ. Этими же авторами была впервые выявлена мутация TERT C228T в первичных и рецидивных опухолях (22 % и 41 % соответственно) [7].

Подводя итог, можно заключить, что в молекулярно-генетическом анализе лабораторной

диагностики ГКО приоритет должен отдаваться именно FOXL2 C.402>G (C134 W), однако его диагностическое таргетирование идет медленно [3]. Это определяет тот факт, что важная задача современной лабораторной диагностики ГКО — выявление пациентов ГКОВТ с высоким риском рецидивности [7], остается не решенной, негативно отражаясь в алгоритмах определения дальнейшей тактики лечения и прогноза [6].

Выводы

Основная задача оптимизация современной лабораторной диагностики ГКО заключается в снижении высокой рецидивности ГКОВТ. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование — золотой стандарт диагностики ГКО, а жидкостная биопсия (ЦОК и цДНК-технологии) может выступать только как дополнение. Важная роль отводится молекулярно-генетическому анализу FOXL2 C.402>G (C134 W) нонсенс-мутации (посредством ПЦР, ССП, ПГС), диагностическое таргетирование которой недостаточными темпами [3]. Следует признать, что в молекулярной лабораторной диагностике ГКО задача своевременного выявления пациентов с высоким риском рецидивности [7] не решена. Необходимо продолжать проводить новаторские исследования по гистологии и гистопатологии, жидкостной биопсии, молекулярно-генетическому анализу, поскольку точный диагноз ГКО определяет дальнейшую тактику лечения и прогноз [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Jobrack AD, Goel S, Cotlar AM. Granular cell tumor: report of 13 cases in a veterans administration hospital. *Mil Med.* 2018;183(9–10):e589–93. doi:10.1093/milmed/usx237.
2. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(2):161–8. doi:10.1136/ijgc-2020-002018.
3. Roze J, Monroe G, Kutzera J, et al. Whole genome analysis of ovarian granulosa cell tumors reveals tumor heterogeneity and a high-grade TP53-specific subgroup. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1308. doi:10.3390/cancers12051308.
4. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926–30. doi:10.1126/science.aar3247.
5. Lou E, Vogel RI, Teoh D, et al. Assessment of circulating tumor cells as a predictive biomarker of histology in women with suspected ovarian cancer. *Laboratory Medicine.* 2018;49(2):134–9. doi:10.1093/labmed/lmx084.
6. Färkkilä A, Haltia U-M, Tapper J, et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med.* 2017;49(5):435–47. doi:10.1080/07853890.2017.1294760.

7. Pilsworth JA, Cochrane DR, Neilson SJ, et al. Adult-type granulosa cell tumor of the ovary: a FOXL2-centric disease. *J Pathol Clin Res.* 2021;7(3):243–52. doi:10.1002/cjp2.198.
8. Mathieson W, Thomas GA. Why formalin-fixed, paraffin-embedded biospecimens must be used in genomic medicine: an evidence-based review and conclusion. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(8):543–52. doi:10.1369/0022155420945050.
9. Bardelli A, Pantel K. liquid biopsies, what we do not know (yet). *Cancer Cell.* 2017;31(2):172–9. doi: 10.1016/j.ccell.2017.01.002.
10. Haltia U-M, Pihlajoki M, Andersson N, et al. Functional profiling of FSH and estradiol in ovarian granulosa cell tumors. *Journal of the Endocrine Society.* 2020;4(4). doi: 10.1210/jendso/bvaa034.
11. Arezzo F, Loizzi V, La Forgia D, et al. The role of ultrasound guided sampling procedures in the diagnosis of pelvic masses: a narrative review of the literature. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2204. doi:10.3390/diagnostics11122204.
12. Zhou AG, Levinson KL, Rosenthal DL, et al. Performance of ovarian cyst fluid fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(2):112–21. doi:10.1002/cncy.21911.
13. Aswathi Krishnan M., Sheeja S., Lillykutty Pothan. Role of FNAC in the diagnosis of ovarian tumours. *Oncology and Radiotherapy.* 2021;15(5): 29–33.
14. Nagamine K, Kondo J, Kaneshiro R, et al. Ovarian needle aspiration in the diagnosis and management of ovarian masses. *Journal of Gynecol Oncol.* 2017;28(4). doi:10.3802/jgo.2017.28.e40.
15. Mondelo-Macia P, García-González J, León-Mateos L, et al. Current status and future perspectives of liquid biopsy in small cell lung cancer. *Biomedicines.* 2021;9(1):48. doi:10.3390/biomedicines9010048.
16. Rakhit CP, Trigg RM, Le Quesne J, et al. Early detection of pre-malignant lesions in a KRASG12D-driven mouse lung cancer model by monitoring circulating free DNA. *Dis Model Mech.* 2019;12(2). doi:10.1242/dmm.036863.
17. Asante D-B, Calapre L, Ziman M, et al. Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time? *Cancer Lett.* 2020;468:59–71. doi:10.1016/j.canlet.2019.10.014.
18. Obermayr E, Maritschnegg E, Agreiter C, et al. Efficient leukocyte depletion by a novel microfluidic platform enables the molecular detection and characterization of circulating tumor cells. *Oncotarget.* 2017;9(1):812–23. doi:10.18632/oncotarget.22549.
19. Guo Y-X, Neoh KH, Chang X-H, et al. Diagnostic value of HE4+ circulating tumor cells in patients with suspicious ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(7):7522–33. doi:10.18632/oncotarget.23943.
20. Kim M, Suh DH, Choi JY, et al. Post-debulking circulating tumor cell as a poor prognostic marker in advanced stage ovarian cancer: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15354. doi:10.1097/MD.00000000000015354.
21. Po JW, Roohullah A, Lynch D, et al. Improved ovarian cancer EMT-CTC isolation by immunomagnetic targeting of epithelial EpCAM and mesenchymal N-cadherin. *J. Circ. Biomarkers.* 2018;7:184945441878261. doi:10.1177/1849454418782617.
22. Chebouti I, Kasimir-Bauer S, Buderath P, et al. EMT-like circulating tumor cells in ovarian cancer patients are enriched by platinum-based chemotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(30):48820–31. doi:10.18632/oncotarget.16179.
23. Zhang X, Li H, Yu X, et al. Analysis of circulating tumor cells in ovarian cancer and their clinical value as a biomarker. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(5):1983–1994. doi:10.1159/000492521.
24. Park YR, Kim YM, Lee SW, et al. Optimization to detect TP53 mutations in circulating cell-free tumor DNA from patients with serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(3):328–336. doi:10.5468/ogs.2018.61.3.328.
25. Cargnin S, Canonico PL, Genazzani AA, et al. Quantitative analysis of circulating cell-free DNA for correlation with lung cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):43–53. doi:10.1016/j.jtho.2016.08.002.
26. Lu Y, Li L. the prognostic value of circulating tumor DNA in ovarian cancer: a meta-analysis. *Technology. Cancer Res Treat.* 2021;20:153303382110437. doi:10.1177/15330338211043784.
27. Li H, Jing C, Wu J, et al. Circulating tumor DNA detection: A potential tool for colorectal cancer management (Review). *Oncol. Lett.* 2019. doi:10.3892/ol.2018.9794.
28. Elazezy M, Joosse SA. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:370–378. doi:10.1016/j.csbj.2018.10.002.
29. O'Leary B, Hrebien S, Beaney M, et al. Comparison of BEAMing and droplet digital PCR for circulating tumor DNA analysis. *Clin Chem.* 2019;65(11):1405–13. doi:10.1373/clinchem.2019.305805.
30. Esposito Abate R, Pasquale R, Fenizia F, et al. The role of circulating free DNA in the management of NSCLC. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(1):19–28. doi:10.1080/14737140.2019.1548938.
31. Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. BRCA reversion mutations in circulating tumor DNA predict primary and acquired resistance to the parp inhibitor rucaparib in high-grade ovarian carcinoma. *Cancer Discov.* 2019;9(2):210–9. doi:10.1158/2159-8290.cd-18-0715.
32. Phallen J, Sausen M, Adleff V, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci. Transl. Med.* 2017;9(403). doi:10.1126/scitranslmed.aan2415.
33. Sondka Z, Bamford S, Cole CG, et al. The COSMIC cancer gene census: describing genetic dysfunction across all human cancers. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(11):696–705. doi:10.1038/s41568-018-0060-1.
34. Kraus F, Dremaux J, Altakfi W, et al. FOXL2 homozygous genotype and chromosome instability are associated with recurrence in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Oncotarget.* 2020;11(4):419–28. doi:10.18632/oncotarget.27447.
35. Da Cruz Paula A, da Silva EM, Segura SE, et al. Genomic profiling of primary and recurrent adult granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2020;33(8):1606–1617. doi:10.1038/s41379-020-0514-3.

Поступила в редакцию 28.11.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*A.M. Beishembaev¹, K.I. Zhordania², E.D. Choi³,
A.A. Turkmenov⁴, K.T. Zhekshenbek⁵*

Principles of modern diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries (literature review)

¹Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³Roel Metropolitan University, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁴I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁵Tentishev Asian Medical Institute, Kant, Kyrgyz Republic

Introduction. Ovarian granulosa cell tumors (GCTs), despite their indolent nature, have a high relapse rate and associated mortality. Thus, the task of modern laboratory diagnostics to timely detect GCT is still unresolved, which negatively affects subsequent treatment options and prognosis.

Aim. To review the data of modern literature on the diagnosis of ovarian granulosa cell tumors.

Material and Methods. Articles were selected from Scopus, Web of Science, and PubMed. The review included only articles in English from the last five years and only on ovarian granulosa cell tumors.

Results. The gold standard for modern laboratory diagnosis of GCTs of the ovaries is immunohistochemical studies, as well as liquid biopsy (primarily using polymerase chain reaction and next-generation sequencing to detect circulating tumor cells (CTCs) and DNA). Molecular genetic analysis of FOXL2 C.402>G (C134 W) serves as a necessary supplement to these methods. All of these methods are mainly aimed at determining the risk of recurrence of adult-type GCTs of the ovaries.

Conclusion. The most important task in the diagnosis of GCTs of the ovaries, which is still unresolved, is the identification of patients at high risk of recurrence. The gold standard for modern diagnosis is immunohistochemical examination. Methods such as liquid biopsy (CTCs and DNA) and molecular genetic analysis of FOXL2 C.402>G (C134 W) serve as necessary supplements. It is expedient to continue innovative research to improve the quality of diagnosis of this pathology, which will allow for optimizing further treatment tactics and prognosis for patients with adult-type granulosa cell tumor of the ovary (AGCT).

Keywords: granulosa cell tumors (GCTs); adult-type granulosa cell tumor (AGCT); circulating tumor cells (CTCs); circulating DNA (cDNA); molecular genetic analysis; FOXL2 C.402>G (C134 W)

For citation: Beishembaev AM, Zhordania KI, Choi ED, Turkmenov AA, Zhekshenbek KT. Principles of modern diagnosis of granulosa cell tumors of the ovaries (literature review). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):203–209. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-203-209

Сведения об авторах

**Бейшембаев Алмаз Мукашевич*, канд. мед. наук, зав. кафедрой онкологии, гематологии, лучевой диагностики и терапии факультета усовершенствования врачей, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>, almazyaka@yandex.com.

Жордания Кирилл Иосифович, д-р. мед. наук, проф., онкогинеколог, вед. науч. сотр. отделения гинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7931-2338>.

Туркменов Алыбек Альбертович, канд. мед. наук, доц. кафедры пропедевтической хирургии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>.

Чой Эн Джун, д-р. мед. наук, и.о. профессора кафедры морфологических и фундаментальных дисциплин Роэль Метрополитен Университета, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>.

Жекшенбек кызы Тамара, ассистент кафедры хирургических дисциплин Азиатского медицинского института имени С. Тентишева, Бишкек, Кыргызская Республика. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-3850>.

**Beishembayev Almaz Mukashevich*, MD, PhD (Med), Head of the Department of Oncology, Hematology, Radiological Diagnosis and Therapy at the Faculty of Advanced Medical Education of the Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyz Republic. almazyaka@yandex.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>.

Zhordania Kirill Iosifovich, MD, DSc (Med.), Prof., Gynecologist-Oncologist, Leading Researcher, Department of Gynecology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7931-2338>.

Turkmenov Alybek Albertovich, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutic Surgery, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6440-5395>.

Choi En Jun, MD, DSc (Med.), Acting Professor, Department of Morphological and Fundamental Disciplines, Roel Metropolitan University, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-7749>.

Zhekshenbek kzy Tamara, MD, Assistant, Department of Surgical Disciplines, Tentishev Asian Medical Institute, Bishkek, Kyrgyz Republic. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1694-3850>.



А.С. Нечаева^{1,2}, М.В. Мацко^{3,4,5}, А.Ю. Улитин¹, А.А. Зрелов¹

Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов

¹РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

³ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о)», Санкт-Петербург

⁴СПбГУ, Санкт-Петербург

⁵ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург

Нейробластомы и ганглионейробластомы центральной нервной системы (ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ) являются первичными редкими и мало изученными злокачественными опухолями у взрослых пациентов. Ввиду сложности гистологической верификации диагноза на настоящий момент отсутствуют обширные эпидемиологические данные, а протоколы адъювантной терапии носят эмпирический характер со значительной вариабельностью клинического исхода.

В статье на основе анализа медицинской литературы и собственных клинических наблюдений рассмотрены проблемы диагностики и лечения ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов. Описаны эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики, а также существующие на настоящий момент подходы к адъювантной терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 18 лет. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, РИНЦ. Использовано 36 источников, 44,5 % из них опубликованы за последние 5 лет.

Ключевые слова: нейробластома; ганглионейробластома; эмбриональные опухоли ЦНС

Для цитирования: Нечаева А.С., Мацко М.В., Улитин А.Ю., Зрелов А.А. Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы у взрослых пациентов. Вопросы онкологии. 2023;69(2):210-218. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-210-218

Введение

Нейробластома и ганглионейробластома центральной нервной системы (ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ) как в детской, так и во взрослой популяции относятся к редким и мало изученным эмбриональным опухолям ЦНС [1]. В 1976 г.

В. Horten и L. Rubinstein предоставили самое крупное на тот момент представление 35 случаев ЦНС-НБ у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 60 лет с описанием морфологической картины ЦНС-НБ, клинических признаков и результатов хирургического лечения [2]. На основе разного соотношения между стромой опухоли и клетками с ганглиоцитарной дифференцировкой авторами выделено 3 варианта ЦНС-НБ: классический, десмопластический и переходный. Позже, в 1984 г. J. Bennett и L. Rubinstein расширили свою работу, описав дополнительно еще 35 случаев ЦНС-НБ, таким образом общий объем выборки пациентов составил 70 пациентов. Авторы оценивали исходы заболевания с учетом возраста, гистологических подтипов и методов лечения. По данным этого исследования, общая трехлетняя выживаемость составила 60 %, а пятилетняя — 30 %. И только 9 пациентов из 70 были старше 18 лет [3]. Также необходимо учитывать, что в 80-е годы прошлого столетия было ограниченное использование иммуногистохимического исследования при верификации гистологических диагнозов. Только несколько гистологических образцов в вышеперечисленных исследованиях были окрашены с помощью антитела к глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), где позитивная окраска указывает лишь принадлежность к нейроэпителиальным опухолям. Вероятно, что в некоторых случаях к категории ЦНС-НБ могли быть отнесены опухоли с похожей морфологической картиной, такие как: медуллобластома и эпендимома.

В классификации опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ классифицировались как эмбриональные опухоли с низкодифференцированными нейроэпителиальными клетками с кодом МКБ 0 9500/3 и 9490/3 соответственно [4]. Первые четыре цифры кода МКБ 0 обозначают конкретный гистологический термин, а пятая цифра 3 указывает на злокачественный харак-

тер опухоли. Таксономия данной группы опухолей претерпела значительные изменения в последней 5-й редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Так, в основном оглавлении оставлены только ЦНС-НБ, которые теперь стали называться ЦНС-НБ с активацией гена FOXR2, а ЦНС-ГНБ упоминаются лишь в текстовой части классификации в разделе ЦНС-НБ. В целом же, 5-ое издание следует рекомендациям, принятым на конференции с-IMPACT-Utrecht, уменьшить число нозологических единиц для упрощения номенклатуры опухолей ЦНС [5].

Помимо особенностей в верификации гистологического диагноза для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, у взрослых пациентов отсутствуют общепринятые лечебные протоколы и стандарты. В сентябре 2021 г. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) опубликованы клинические рекомендации по лечению опухолей ЦНС (Guidelines Version 1.2022, Central Nervous System Cancers), однако рекомендации по терапии пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ не представлены [6]. В конце 2022 г. Российским обществом клинических онкологов (RUSSCO) планируется издание новых практических рекомендаций по лечению опухолей ЦНС. В рекомендации планируется включение раздела, посвященного адьювантной терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Основной целью настоящей работы является представление имеющейся в современных медицинских базах данных информации об эпидемиологии, клинике, нейровизуализационной картине, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностях ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, а также о существующих подходах к лечению и исходах заболевания.

Эпидемиология и особенности классификации ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

Согласно данным регистра CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), с 2013 по 2017 гг. доля эмбриональных опухолей ЦНС, вне зависимости от возраста, среди всех злокачественных опухолей ЦНС составила 2,9 %. Пик заболеваемости приходился на возраст до 4 лет. Заболеваемость ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 15 лет составила 0,03 случая на 100 000 населения [7]. В единственном исследовании, посвященном непосредственно эпидемиологии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, авторы X. Lu и соавт. (2020) показали, что, согласно регистру SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), заболеваемость ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ в 2013 г. составила 0,12 случая на 1 млн. человек [8]. Среди 280 пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ 62,8 % было в возрастной группе от 0 до 9 лет, а старше 20 лет было только 25,7 % пациентов.

Однако истинные цифры заболеваемости ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов могут быть гораздо выше.

Сложности с учётом эпидемиологических данных связаны прежде всего с особенностями номенклатуры в предыдущих классификациях опухолей ЦНС и несовершенством методов диагностики в предшествующие десятилетия. Так, до пересмотра в 2016 г. классификации опухолей ЦНС ВОЗ существовала такая нозология как супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), к которым относились и ЦНС-НБ, и ЦНС-ГНБ [4, 9]. Однако начиная с 2012 г., в ряде работ выявлены определенные молекулярно-генетические характеристики в эмбриональных опухолях ЦНС, такие как: повреждение гена C19MC (эмбриональные опухоли с многослойными розетками), инактивация гена SMARCB1 (INI1) (атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли), гиперэкспрессия гена FOXR2 (нейробластома ЦНС) [10–13]. Это позволило упразднить «ПНЭО» как термин, обобщающий эмбриональные опухоли ЦНС супратенториальной локализации, при этом хотелось бы отметить, что «нейроэктодермальными» они быть не перестали [4]. Как упоминалось ранее, в новой классификации опухолей ЦНС 2021 г. ЦНС-ГНБ не были выделены как отдельный гистологический тип. При этом за 5 лет, прошедших между двумя публикациями классификаций опухолей ЦНС ВОЗ, не было опубликовано новых литературных данных, которые бы доказывали однородность молекулярно-генетических характеристик и, что важнее, клинического прогноза для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ. Кроме того, в исследовании X. Lu и соавт. (2020) продемонстрированы достоверные различия в выживаемости пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ ($p < 0,05$) [8].

Поэтому удаление ЦНС-ГНБ, как отдельной нозологической единицы из последней редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ, считаем поспешной.

Клинические и нейровизуализационные особенности ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

В клинической картине ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ отсутствуют специфические симптомы, способные выделить их среди остальных внутримозговых опухолей. Как и другие интракраниальные объемные новообразования они проявляются очаговой и общемозговой неврологической симптоматикой в зависимости от локализации и объема. Для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, как и для других эмбриональных опухолей ЦНС, характерно метастазирование по ликворным путям, что может приводить к симптомам поражения

Таблица 1. Клинические наблюдения ЦНС-ГНБ и ЦНС-НБ у взрослых пациентов, описанные в литературе

N	Авторы	Возраст	Пол	Диагноз	Локализация	Мтс	ОР	ЛТ	ХТ	БРВ/ОВ
1	T. Hosaka 1982 [35]	19	ж	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	частичная	40Гр локальная	-	БРВ >39м
2	M. Tanaka 1999 [36]	57	м	ЦНС-ГНБ	пинеальная область	нет	тотальная	50Гр локальная	-	БРВ >15м
3	Y. Nakazato 2004 [33]	32	м	ЦНС-ГНБ	височная доля	нет	тотальная	*	*	*
4	H. Nishihara 2008 [17]	32	ж	ЦНС-ГНБ	теменная доля	нет	тотальная	+	-	БРВ >14м
5	G. Sabatino 2009 [34]	60	ж	ЦНС-ГНБ	затылочная доля	нет	тотальная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >18м
6	H. Schipper 2012 [18]	28	м	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	тотальная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >14м
7		42	ж	ЦНС-ГНБ	лобная доля	нет	частичная	60Гр локальная	ТМЗ	БРВ >12м
8	M. Akin 2014 [15]	34	м	ЦНС-ГНБ	боковой желудочек	нет	частичная	54Гр локальная	-	БРВ >3 м ОВ>12м
9	P. Yao 2017 [32]	16	м	ЦНС-ГНБ	гиппокамп	нет	тотальная	60Гр локальная	ТЗМ	БРВ >60м
10	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	33	м	ЦНС-НБ	височная доля	нет	1)субтотальная 2)субтотальная	60Гр локальная	1 линия - цисплатин + этопозид 6 циклов 2 линия- карбоплатин + темозоло- мид	1 БРВ 51 2БРВ >44 мес. ОВ 105 мес.
11	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	52	м	ЦНС-НБ	мозолистое тело с двусторонним распространением	нет	биопсия	60Гр локальная	цисплатин + этопозид 6 циклов	БРВ 25 мес. ОВ >26 мес.
12	M.B. Мацко и соавт. 2021 [19]	37	м	ЦНС-ГНБ	теменная доля	нет	частичная	60Гр локальная	1 линия - ТМЗ 6 циклов	БРВ – 87 мес. ОВ>93 мес.

Примечания. м — мужчина; ж — женщина; МТС — наличие экстракраниальных метастазов; ОР — объем резекции; ЛТ — лучевая терапия; ХТ — химиотерапия; ТЗМ — темозоломид; БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; * — данные отсутствуют, + терапия проводилась, - терапия не проводилась

спинного мозга. Так, среди 35 пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, описанных в исследовании В. Horten и L. Rubinstein в 1976 г., метастазы в спинной мозг отмечались в 40 % случаев [2]. Однако в более поздних клинических наблюдениях наличие экстракраниальных метастазов не описано (табл. 1).

Согласно нейровизуализационным данным ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ представлены супратенториальными внутримозговыми опухолями, распространяющимися в белом веществе [2, 14], с редким вовлечением базальных ганглиев и боковых желудочков [15]. В своей структуре опухоли могут содержать кисты, некрозы, кровоизлияния [16], редко — участки кальцификации [17]. Несмотря на то, что ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ относятся к злокачественным опухолям (grade 4), для них характерен слабый или умеренный перифокальный отёк [14, 17], а также чаще слабое накопление контрастного вещества или вообще его отсутствие [15, 17–19]. Ниже мы приводим данные МРТ двух взрослых пациентов. На рис. 1 представлена МРТ головного мозга с контрастным усилением пациента 33 лет с ЦНС-НБ. В данном случае опухоль не накапливает контрастный препарат, имитируя диффузную доброкачественную глиальную опухоль. На рис. 2 представлена МРТ головного мозга с контраст-

ным усилением пациентки 60 лет с ЦНС-НБ. В этом случае опухоль имеет нейровизуализационные признаки схожие с глиобластомой. Стоит отметить, что в эмбриональных опухолях может иметь место многоочаговое поражение.

Для оценки эффективности терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ А. Ren и соавт. (2014) при проведении МР-диагностики особое внимание предлагают уделять режиму диффузионно-взвешенного изображения (DWI). В данных опухолях отмечается низкий коэффициент диффузии по сравнению с окружающим мозговым веществом, что объясняется большей плотностью клеток и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. В результате проведения адьювантной терапии происходит потеря целостности клеточных мембран, увеличение внеклеточного пространства и, следовательно, увеличение диффузии воды. Как показано в клиническом наблюдении, описанном А. Ren и соавт. (2014), на протяжении курса химиотерапии размеры опухоли (ЦНС-НБ) оставались стабильными, однако измеряемый коэффициент диффузии увеличивался, что подтверждало снижение плотности клеточного состава опухоли [20].

Слабое накопление контраста и умеренный перифокальный отек способны дать ложное представление о «доброкачественном» характере

новообразования, при этом присутствие в опухоли некрозов или кровоизлияний может говорить об обратном. Поскольку патогномичных нейровизуализационных признаков ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ не имеют, их следует дифференцировать и с диффузными астроцитомами grade 2, и глиобластомой, супратенториальной эпендимомой и другими нейроэпителиальными новообразованиями разных степеней злокачественности.

Морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ

Первичные ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ входят в группу мелко-кругло-голубоклеточных эмбриональных опухолей ЦНС. Они состоят из нейроэпителиальных клеток с низкой степенью структурной дифференцировки (нейробласты), высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и высокой пролиферативной активностью [1]. Если в структуре опухоли дополнительно обнаруживаются крупные дифференцированные (ганглионарные) клетки, то опухоль обозначается как ЦНС-ГНБ [2, 4, 21]. Особенности гистархитектоники является наличие псевдорозеток Хомера-Райта, (структуры нейрональной дифференцировки) [11, 13, 22]. На основе собственных клинических наблюдений на рис. 3 представлена гистологическая картина ЦНС-НБ у пациента 33 лет и ЦНС-ГНБ у пациента 37 лет.

По данным иммуногистохимического анализа (ИГХ), в ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ обнаруживается положительное окрашивание антителами на нейрональные маркеры — такие как синапто-

физин (Syn), ядерный белок нервных клеток (NeuN), нейрон-специфический белок цитоскелета MAP2 [21], нейронспецифическая энолаза (NSE), нейрофиламенты (NF) [22]. Часто отмечается выраженная экспрессия маркера олигодендроцитарной дифференциации OLIG2 [11, 21]. Но несмотря на экспрессию OLIG2, характерная морфологическая картина мелко-кругло-голубоклеточной опухоли и отсутствие ко-делеции 1p19q позволяют отличить ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ от олигодендроглиом.

Недавно по данным исследования А. Korshunov и соавт. (2021), были обнаружены иммуногистохимические маркеры, высокоспецифичные для ЦНС-НБ. Позитивное окрашивание на SOX10 обладает 100 % чувствительностью и 98 % специфичностью для ЦНС-НБ, а позитивное окрашивание на ANKRD55 обладает 97 % чувствительностью и 95 % специфичностью [23]. Таким образом, иммуногистохимическое определение комбинированной экспрессии SOX10 и ANKRD55 может быть использовано для дифференциальной диагностики ЦНС-НБ с другими мелко-кругло-голубоклеточными опухолями.

Для эмбриональных опухолей, в отличие от глиом, менее характерно позитивное окрашивание антителом к GFAP, окраска которым носит скорее фокальный характер, подчеркивая таким образом дивергентность дифференцировки эмбриональных опухолей в нескольких направлениях. Однако Т. Futura и соавт. (2020) описали обнаружение в структуре ЦНС-НБ рассеянных GFAP-положительных клеток, авторы называют их реактивными астроцитами, длинные отростки которых концентрируются вокруг сосудов [24].

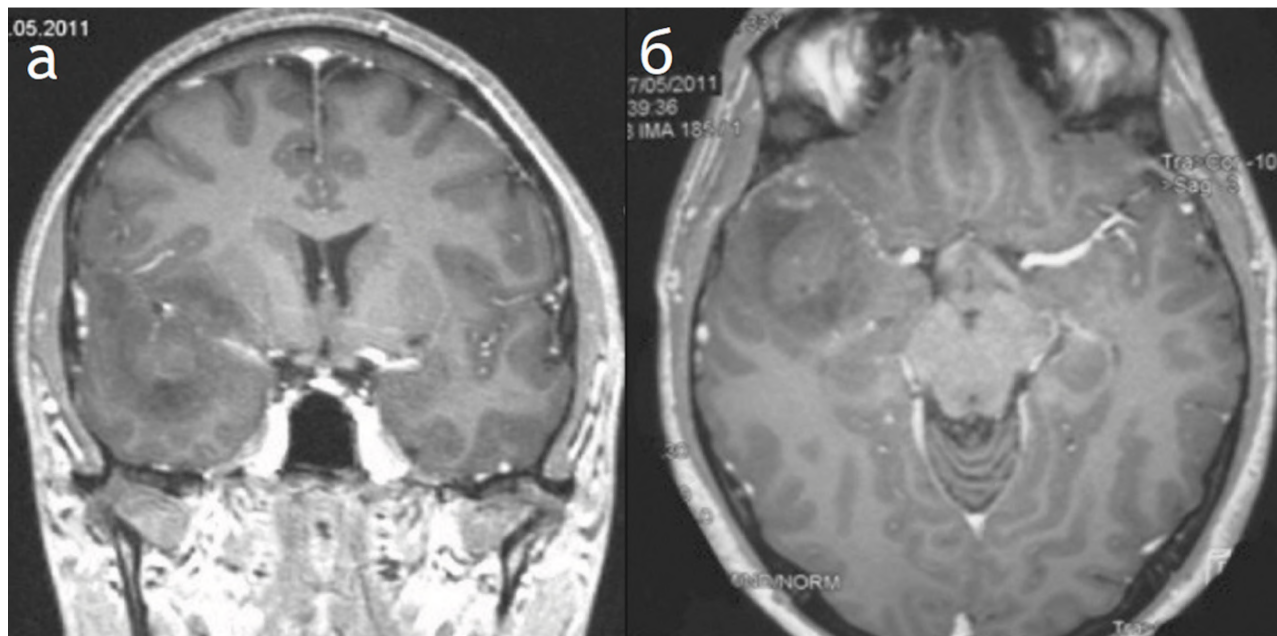


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента 33 лет с ЦНС-НБ. Режим Т1 с контрастным усилением в коронарной (а) и аксиальной (б) плоскостях. Нейробластома медиальных отделов правой височной доли. Диффузный рост новообразования, слабо накапливающее контрастное вещество, заставляет проводить дифференциальную диагностику с высокодифференцированной астроцитарной опухолью

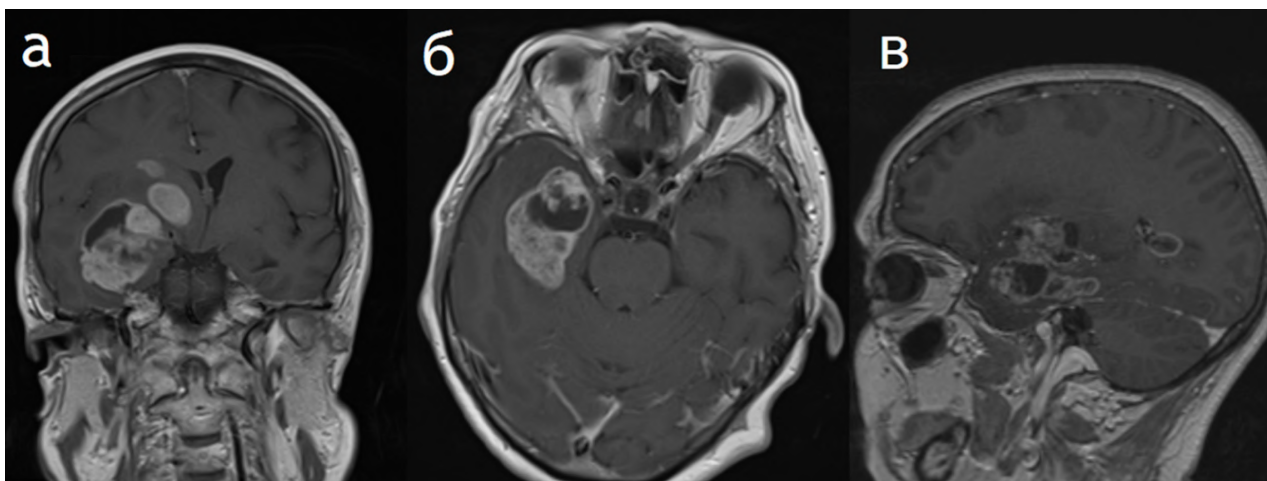


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки 60 лет с ЦНС-НБ. Режим T1 с контрастным усилением в коронарной (а), аксиальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях. Многоочаговая нейробластома медиальных отделов правой височной доли. Нейровизуализационные характеристики опухоли не отличаются от таковых при злокачественной астроцитоме

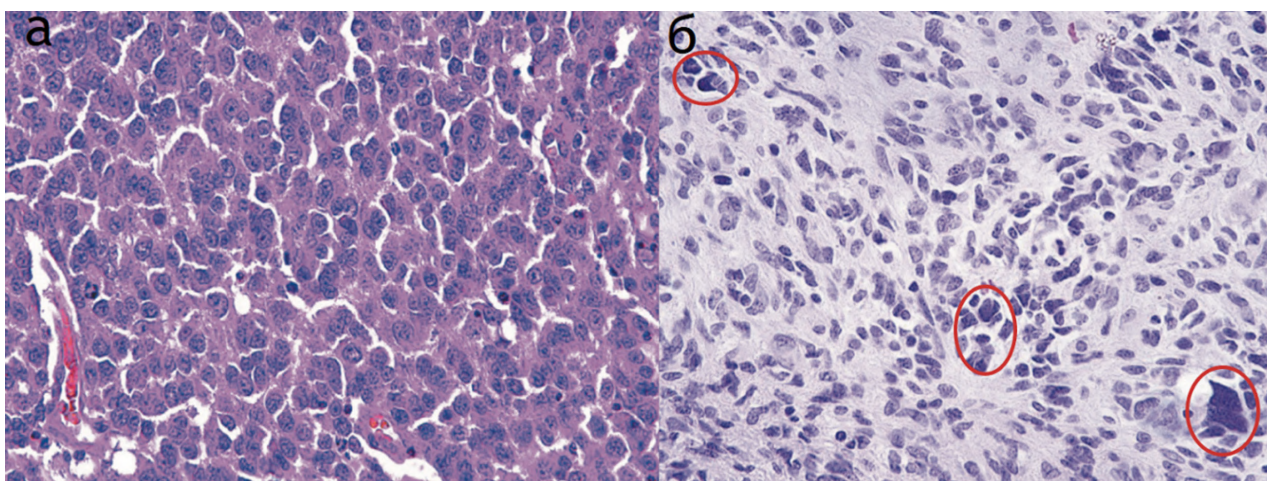


Рис. 3. Гистологическая картина: а — ЦНС-НБ, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль, окраска гематоксилином и эозином $\times 200$; б — ЦНС-ГНБ, мелко-кругло-голубоклеточная опухоль с крупными ганглионарными клетками (скопления клеток обведены), окраска гематоксилином и эозином Ув. 200

Для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ характерен высокий индекс пролиферативной активности Ki-67, как у большинства эмбриональных опухолей, который может достигать 80–90 % [19, 21]. Для сравнения, в глиобластоме индекс Ki-67 не превышает 20–30 % и редко составляет 50 % и более [25]. Поэтому нейроэпителиальные опухоли с повышенным индексом Ki-67 (более 50 %) необходимо всегда дифференцировать с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

В литературе встречается всего несколько работ, освещающих особенности молекулярно-генетического профиля ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ. Однако большинство этих исследований основано на изучении опухолей у детей и пациентов молодого возраста (от 3 до 22 лет). Наиболее значимой среди них является работа D. Sturm и соавт. (2016), в которой продемонстрирована молекулярно-генетическая гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС. На основе изучения профиля метилирования ДНК у 30 опухолей с ранее установленным диагнозом ПНЭО

ЦНС авторы определили гиперэкспрессию гена FOXR2 как диагностический критерий ЦНС-НБ, что впоследствии легло в основу новой классификации 2021 г. [12]. В настоящий момент определение гиперэкспрессии гена FOXR2 является обязательным для установления диагноза ЦНС-НБ. Но следует учитывать, что одна гиперэкспрессия гена FOXR2 не является строго патогномоничной для ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, так как может обнаруживаться и в медуллобластомах [26].

Проблеме верификации опухолей посвящено исследование E. Hwang и соавт. (2018), показавшее, что при определении профиля метилирования ДНК архивного гистологического материала от 85 пациентов (от 3 до 22 лет) с ранее установленным диагнозом эмбриональной опухоли ЦНС у 18 пациентов произошла смена диагноза на глиальные опухоли высокой степени злокачественности [27]. Более того, у пациентов с подтвержденными эмбриональными опухолями ЦНС прогноз оказался значительно лучше.

Поэтому проведение молекулярного профилирования должно стать стандартом для адекватной постановки диагноза и дальнейшего корректного подбора адьювантной терапии.

На сегодняшний день для нейроэпителиальных опухолей ЦНС выявлены прогностические и предиктивные молекулярно-генетические маркеры [28]. В первую очередь это относится к наличию мутаций в генах IDH1/2 и уровню экспрессии экспрессия мРНК гена MGMT соответственно. Однако исследований, посвященных изучению молекулярно-генетического профиля ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у взрослых пациентов, крайне мало. Опубликованы либо отдельные клинические наблюдения [19, 24], либо небольшие исследования, в которых не учитывалась молекулярная гетерогенность эмбриональных опухолей ЦНС [22]. Так, А. Korshunov и соавт. (2016) изучали частоту встречаемости метилирования промотора гена MGMT и других генетических альтераций в образцах опухолевой ткани глиобластомы с мутацией H3F3A G34 (59 пациентов в возрасте от 9 до 51 года) и ПНЭО с мутацией H3F3A G34 (22 пациента в возрасте от 12 до 39 лет). В группе пациентов с диагнозом ПНЭО с мутацией H3F3A G34 метилирование промотора гена MGMT встречалось с высокой частотой — 67 % [29]. Данный вывод может обосновывать назначение темозоломида в качестве адьювантного лечения пациентам с эмбриональными опухолями ЦНС. Однако требуется дополнительное изучение частоты метилирования промотора гена MGMT в группе пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Существующие подходы к терапии ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ супратенториальной локализации у пациентов старше 18 лет

Опубликованных работ о методах лечения, объемах хирургического вмешательства, адьювантной химиолучевой терапии и отдаленных результатах лечения взрослых пациентов с такой патологией крайне мало, чаще они представлены клиническими наблюдениями (табл. 1).

Как было сказано выше, пока не существует общепринятых протоколов лечения этой категории пациентов. Однако максимальная хирургическая резекция опухоли рассматривается для всех нейроэпителиальных опухолей при доступной локализации [30]. Так как ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ относятся к 4 степени злокачественности, всем пациентам после хирургического лечения необходимо проведение адьювантной терапии. Чаще используются препараты: темозоломид, цисплатин/карбоплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид как в монотерапии, так и в различных комбинациях. При наличии

краниоспинальных метастазов необходимо проведение краниоспинального облучения с последующей ПХТ на основе цисплатина, этопозидом [31].

Требуется дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля данных типов опухолей для поиска предиктивных маркеров. В ряде клинических наблюдений можно встретить подходы к лечению ЦНС-НБ аналогичные таковым при глиобластоме с применением темозоломида [18, 32–34]. Однако статус метилирования промотора гена MGMT, как основного предиктора эффективности терапии темозоломидом, в этих наблюдениях не определялся. В большинстве клинических случаев, описанных в литературе, химиотерапия либо совсем не проводилась, либо информация о ее проведении отсутствовала [15, 17, 33, 35, 36].

Роль лучевой терапии при лечении ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ изучена недостаточно. Остается открытым вопрос о показаниях к краниоспинальному облучению для взрослых пациентов, в особенности без метастатических отсеков по ликворопроводящим путям. J. Bennett и соавт. (1984) предложили профилактическое краниоспинальное облучение для всех пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ в связи с высокой склонностью к метастазированию по ликворным путям [3]. Побочные эффекты лучевой терапии, такие как снижение когнитивных функций и постлучевая миелопатия, ограничивают применение краниоспинального облучения без дифференцированного подхода к пациентам. Для решения вопроса о проведении краниоспинального облучения необходимо изучение факторов риска формирования краниоспинальных метастазов у взрослых пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Прогноз для пациентов с данной патологией остаётся не до конца понятным. Согласно данным литературы (табл. 1), безрецидивная и общая продолжительности жизни разнятся. По данным единственного популяционного исследования X. Lu и соавт. (2020), продолжительность жизни пациентов варьировалась от 1 года до 10 лет, несмотря на злокачественный характер опухоли. В данное исследование было включено 280 пациентов с НБ (84,3 % пациентов) и ГНБ (15,7% пациентов) ЦНС. Из них 74,3% пациентов были в возрасте до 19 лет и 25,7 % пациентов старше 19 лет. У 53,6 % (n = 150) пациентов опухоль локализовалась в головном мозге, а у оставшихся 46,4 % было поражение только спинного мозга. В данной работе выявлены клинические факторы, влияющие на прогноз заболевания. Молодой возраст и проведение хирургического лечения оказывали благоприятное влияние на продолжительность жизни пациентов.

Негативным прогностическим фактором являлось наличие краниоспинальных метастазов. Пол, раса, локализация опухоли, проведение лучевой терапии (в том числе и краниоспинального облучения) не оказали влияния на продолжительность жизни [8]. Стоит отметить, что в данном исследовании доказано также позитивное прогностическое влияние наличия ганглиоцитарного компонента в опухоли (диагноз ЦНС-ГНБ). Конкретные цифры продолжительности жизни в группах в зависимости от гистологического типа опухоли не указываются. Принимая во внимание, что факторы прогноза рассчитывались для общей группы пациентов (большинство из них имели возраст менее 19 лет), достоверно оценить влияние клинико-морфологических факторов на прогноз для пациентов старше 19 лет не представляется возможным. И в этом исследовании, и в большинстве вышеперечисленных не приводилась молекулярно-генетическая характеристика ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ, и её влияние на прогноз. А также не оценивалось влияние разных схем химиотерапевтического лечения на продолжительность жизни взрослых пациентов с ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ.

Заключение

В статье на основе анализа медицинской литературы и собственных клинических наблюдений рассмотрены эпидемиологические, клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности ЦНС-НБ и ЦНС-ГНБ у пациентов старше 18 лет. Из-за сложностей, которые сопряжены с постановкой гистологического диагноза, а также редкостью патологии среди взрослого населения, нельзя достоверно судить о заболеваемости, прогнозе и оптимальной тактике лечения данной категории больных. Протоколы лечения на данный момент отсутствуют. Адьювантная терапия носит эмпирический характер, и проводится клиническим онкологом, основываясь на личном опыте. Однако определение иммуногистохимических (позитивное окрашивание на SOX10 и ANKRD55) и молекулярно-генетических маркеров (гиперэкспрессия гена FOXR2) способствуют более качественной дифференциальной диагностике между ЦНС-НБ/ЦНС-ГНБ, глиобластомой, супратенториальной эпендимомой и другими мелко-кругло-голубоклеточными опухолями ЦНС. Последующие исследования молекулярно-генетических особенностей и клинических исходов позволят сформировать адекватные подходы к терапии пациентов с такими редкими типами опухолей. Кроме того, необходимо сравнительное изучение клинических исходов обеих групп больных с ЦНС-НБ

и ЦНС-ГНБ для персонализированного подбора протоколов химиотерапии и формирования показаний к проведению краниоспинального облучения.

Вклад авторов

Мацко М.В., Улитин А.Ю. — концепция работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Нечаева А.С. — концепция работы, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста;

Зрелов А.А. — сбор и обработка материалов, редактирование текста.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi:10.1093/neuonc/noab106.
- Horten BC, Rubinstein LJ. Primary cerebral neuroblastoma. A clinicopathological study of 35 cases. *Brain.* 1976;99(4):735–56. doi:10.1093/brain/99.4.735.
- Bennett JP Jr, Rubinstein LJ. The biological behavior of primary cerebral neuroblastoma: a reappraisal of the clinical course in a series of 70 cases. *Ann Neurol.* 1984;16(1):21–7. doi:10.1002/ana.410160106.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.
- Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844–856. doi:10.1111/bpa.12832.
- National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2022) [Internet]. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 1):iv1–iv96. doi:10.1093/neuonc/noaa200.
- Lu X, Zhang X, Deng X, et al. Incidence, treatment, and survival in primary central nervous system neuroblastoma. *World Neurosurg.* 2020;140:e61–72. doi:10.1016/j.wneu.2020.04.145.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.

10. Schwalbe EC, Hayden JT, Rogers HA, et al. Histologically defined central nervous system primitive neuro-ectodermal tumours (CNS-PNETs) display heterogeneous DNA methylation profiles and show relationships to other paediatric brain tumour types. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):943-6. doi:10.1007/s00401-013-1206-6.
11. Łastowska M, Trubicka J, Sobocińska A, et al. Molecular identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR pediatric brain tumors using tumor-specific signature genes. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):105. doi:10.1186/s40478-020-00984-9.
12. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060–1072. doi:10.1016/j.cell.2016.01.015.
13. Blessing MM, Alexandrescu S. Embryonal Tumors of the Central Nervous System: An Update. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(2):235–247. doi:10.1016/j.path.2020.01.003.
14. Davis PC, Wichman RD, Takei Y, et al. Primary cerebral neuroblastoma: CT and MR findings in 12 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(4):831-6. doi:10.2214/ajr.154.4.2107684.
15. Akin M, Ergen SA, Oz B, et al. Ventricular ganglioneuroblastoma in an adult and successful treatment with radiotherapy. *Balkan Med J.* 2014;31(2):173-6. doi:10.5152/balkanmedj.2014.13155.
16. Black-Tiong SP, Sandler SJ, Otto S, et al. Adult supratentorial primitive neuroectodermal tumour presenting as intracranial haemorrhage: Case report. *J Clin Neurosci.* 2017;37:41-42. doi:10.1016/j.jocn.2016.10.043.
17. Nishihara H, Ozaki Y, Ito T, et al. A case of cerebral ganglioneuronal tumor in the parietal lobe of an adult. *Brain Tumor Pathol.* 2008;25(1):45-9. doi:10.1007/s10014-008-0229-5.
18. Schipper MH, van Duinen SG, Taphoorn MJ, et al. Cerebral ganglioneuroblastoma of adult onset: Two patients and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(6):529–34. doi:10.1016/j.clineuro.2012.03.015.
19. Мацко М.В., Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н. и др. Эмбриональные опухоли центральной нервной системы у взрослых. Три наблюдения из практики. Обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(1):105–114. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114 [Matsko MV, Matsko DE, Imyanitov EN, et al. Embryonal tumors of the central nervous system in adults: a report of three cases. Review of the literature. *Siberian Journal of Oncology.* 2021;20(1):105–14. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-1-105-114 (In Russ.)].
20. Ren AJ, Ning HY, Lin E. Serial diffusion-weighted and conventional mr imaging in primary cerebral neuroblastoma treated with radiotherapy and chemotherapy. A case report and literature review. *Neuroradiol J.* 2014;27(4):417–21. doi:10.15274/NRJ-2014-10059.
21. Holsten T, Lubieniecki F, Spohn M, et al. Detailed Clinical and Histopathological Description of 8 Cases of Molecularly Defined CNS Neuroblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(1):52-59. doi:10.1093/jnen/nlaa128.
22. Gessi M, Setty P, Bisceglia M, et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system in adults: molecular and histopathologic analysis of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(4):573-82. doi:10.1097/PAS.0b013e31820f1ce0.
23. Korshunov A, Okonechnikov K, Schmitt-Hoffner F, et al. Molecular analysis of pediatric CNS-PNET revealed nosologic heterogeneity and potent diagnostic markers for CNS neuroblastoma with FOXR2-activation. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):20. doi:10.1186/s40478-021-01118-5.
24. Furuta T, Moritsubo M, Muta H, et al. Central nervous system neuroblastic tumor with FOXR2 activation presenting both neuronal and glial differentiation: a case report. *Brain Tumor Pathol.* 2020;37(3):100–104. doi:10.1007/s10014-020-00370-2.
25. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagn Pathol.* 2018;13(1):38. doi:10.1186/s13000-018-0711-2.
26. Poh B, Koso H, Momota H, et al. Foxr2 promotes formation of CNS-embryonal tumors in a Trp53-deficient background. *Neuro Oncol.* 2019;21(8):993–1004. doi:10.1093/neuonc/noz067.
27. Hwang EI, Kool M, Burger PC, et al. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed cns-pnet treated as a single entity: A report from the children’s oncology group randomized ACNS0332 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):JCO2017764720. doi:10.1200/JCO.2017.76.4720.
28. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170–186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z.
29. Korshunov A, Capper D, Reuss D, et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol.* 2016;131(1):137-46. doi:10.1007/s00401-015-1493-1.
30. Wang L, Liang B, Li Yi, et al. What is the advance of extent of resection in glioblastoma surgical treatment-a systematic review. *Chin Neurosurg J.* 2019;5:2. doi:10.1186/s41016-018-0150-7.
31. De Braganca KC, Packer RJ. Treatment options for medulloblastoma and CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(5):593-606. doi:10.1007/s11940-013-0255-4.
32. Yao PS, Chen GR, Shang-Guan HC, et al. Adult hippocampal ganglioneuroblastoma: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e8894. doi:10.1097/MD.0000000000008894.
33. Nakazato Y, Hosaka N. A 32-year-old man with left temporal lobe tumor. *Neuropathology.* 2004;24(3):261–2. doi:10.1111/j.1440-1789.2004.00556.x.
34. Sabatino G, Lauriola L, Sioletic S, et al. Occipital ganglio-neuroblastoma in an adult. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(5):495-6. doi:10.1007/s00701-009-0227-3.
35. Hosaka T, Nukui H, Koizumi H et al. Ganglioneuroblastoma of the anterior skull base with a long-term follow-up. *Case Report. Neurol Med Chir (Tokyo).* 1982;22(9):757–62. doi:10.2176/nmc.22.757.
36. Tanaka M, Shibui S, Nomura K et al. Pineal ganglioneuroblastoma in an adult. *J Neurooncol.* 1999;44:169–73. doi:10.1023/a:1006308205805.

Поступила в редакцию 10.10.2022
 Прошла рецензирование 25.11.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*A.S. Nechaeva^{1,2}, M.V. Matsko^{3,4,5}, A.Yu. Ulitin¹,
A.A. Zrellov¹*

**Primary central nervous system
neuroblastomas and ganglioneuroblastomas
in adult patients**

¹Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch
of the Almazov National Medical Research Centre,
St. Petersburg, the Russian Federation

²World-Class Research Centre for Personalized Medicine,
St. Petersburg, the Russian Federation

³Clinical Scientific-Practical Center of Oncology,
St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Saint-Petersburg State University, St. Petersburg,
the Russian Federation

⁵Saint-Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg,
the Russian Federation

Primary central nervous system neuroblastomas and ganglioneuroblastomas (CNS-NB and CNS-GNB) are rare and

poorly studied malignant tumors in adult patients. As histological verification of the diagnosis is difficult, there is currently a shortage of extensive epidemiological data. Moreover, protocols for adjuvant therapy are largely empirical, resulting in considerable variability of clinical outcome.

The article discusses the problems of diagnosis and treatment of CNS-NB and CNS-GNB in adult patients based on the analysis of the medical literature and our own clinical observations. It describes the epidemiological, clinical, morphological, and molecular genetic characteristics, as well as current approaches to adjuvant therapy of CNS-NB and CNS-GNB in patients over 18 years old. To prepare the review, a literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, and RSCI databases. We used 36 sources, 44.5 % of which were published in the last 5 years.

Keywords: neuroblastoma; ganglioneuroblastoma; embryonic tumors of the CNS

For Citation: Nechaeva AS, Matsko MV, Ulitin AYu, Zrellov AA. Primary central nervous system neuroblastomas and ganglioneuroblastomas in adult patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):210-218. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-210-218

Сведения об авторах

**Нечаева Анастасия Сергеевна*, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт Медицинского Образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, мл. науч. сотр. научного отдела Трансляционной Онкологии НИЦ Персонализированной Онкологии, ФГБНУ «ИЭМ», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д.12; nechaeva_as@almazovcentre.ru.

Мацко Марина Витальевна, д-р мед. наук., вед. науч. сотр. научного отдела, врач-нейроонколог ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о)»; ассистент кафедры онкологии, СПбГУ; доц. кафедры онкологии, ЧОУВО «СПбМСИ», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68А; marinamatsko@mail.ru.

Улитин Алексей Юрьевич, д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, Институт Медицинского Образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»; врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д. 12; ulitinaleks@mail.ru.

Зрелов Андрей Андреевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; ст. науч. сотр. НИЛ «Нейроонкологии» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского д. 12; zrellov_aa@almazovcentre.ru.

**Nechaeva Anastasia Sergeevna*, MD, PG student, the Department of Neurosurgery with a Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Junior researcher, the Research Department of Translational Oncology, Research Center for Personalized Oncology, the World-Class Scientific Center, Center for Personalized Medicine, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, nechaeva_as@almazovcentre.ru.

Matsko Marina Vitalievna, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, the Scientific Department, Neuro-Oncologist, the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Assistant, the Department of Oncology, the Saint-Petersburg State University, Associate Professor, the Department of Oncology, the Saint-Petersburg Medico-Social Institute, 68A Leningradskaya st., St. Petersburg, Russia, 197758, marinamatsko@mail.ru.

Ulitin Alexey Yurievich, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Neurosurgery with the Course of Neurophysiology, Institute of Medical Education, the Almazov National Medical Research Centre, Neurosurgeon, the Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, ulitinaleks@mail.ru.

Zrellov Andrey Andreevich, MD, PhD, Senior Researcher, the Neurooncology Laboratory, Neurosurgeon, the Polenov Neurosurgical Research Institute - Branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo st., St. Petersburg, Russia, 191014, zrellov_aa@almazovcentre.ru.



М.Ф. Баллюзек¹, С.А. Проценко², В.И. Потиевская³

Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения

¹СПб больница РАН, Санкт-Петербург

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

³ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

В обзоре представлены сведения о миокардитах и воспалительных кардиопатиях, связанных с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), имеющиеся современные данные о стратегиях их диагностики и лечения. Широкое практическое применение иммунотерапии постепенно стало выявлять разнообразную клиническую симптоматику, течение и исходы иммуноопосредованных кардиологических нежелательных явлений (иНЯ) от достаточно редких, но потенциально жизнеопасных фульминантных форм, до малосимптомных вариантов течения, которые, однако, нередко приводят к развитию дилатационной кардиопатии, аритмий и сердечной недостаточности. Рассматриваются факторы риска, частые сопутствующие клинические состояния иммуноопосредованных миокардитов, вопросы оценки степени тяжести иНЯ, алгоритмы наблюдения. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к решению проблем ведения пациентов при развитии этого кардиотоксического иНЯ.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; миокардит; кардиотоксичность; иммуноопосредованные кардиологические нежелательные явления; обзор

Для цитирования: Баллюзек М.Ф., Проценко С.А., Потиевская В.И. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения. Вопросы онкологии. 2023;69(2):219–226. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-219-226

Миокардит (М) по определению ВОЗ (1995 г.) — это воспалительное заболевание миокарда, диагностированное по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Гистологическими доказательствами воспаления сердечной мышцы, согласно морфологическим критериям (Даллас, 1984; ВОЗ, Марбург, 1997), является наличие воспалительных инфильтратов в миокарде с дегенерацией миоцитов и их не-

крозом неишемического происхождения. Гистологическая классификация М в зависимости от типа воспалительного клеточного инфильтрата включает лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный миокардит и кардиосаркоидоз (идиопатический гранулематозный миокардит) [1].

Воспалительная кардиомиопатия (КМП) — это М, сопровождающийся проявлениями сердечной дисфункции и расширением, ремоделированием желудочков, является патогенетическим механизмом развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), а возникшие изменения не могут быть объяснены гемодинамической перегрузкой или ишемической болезнью сердца [1, 2].

Миокардит — это сложный диагноз. Реальная заболеваемость неизвестна и поэтому недооценена, поскольку эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) — золотой стандарт диагностики, нечасто используется в клинической практике, показана при тяжелом течении заболевания и может представлять опасность развития осложнений [1–3]. Есть данные, что в случаях внезапной смерти, особенно в молодом возрасте, М оказывается находкой в 6–10 % и даже в 42 % аутопсий [4]. М часто проходит без специального лечения, однако прогрессирование до ДКМП отмечено в 30 % подтвержденных биопсией случаев [1, 2]. Прогноз зависит от этиологии, генетической предрасположенности к течению иммунных реакций [1, 5].

Выделяют М в зависимости от вызвавших их этиологических факторов — инфекционные и токсические, воздействие которых может вызывать прямое повреждение миокарда. Инфекционными агентами наиболее часто являются вирусы, в т. ч. и коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 [1, 6, 7].

Токсический М вызывается прямым воздействием тяжелых металлов, физических факторов, токсинов, а также лекарств, в первую очередь, противоопухолевых препаратов [1, 8], таких как антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, интерлейкин-2, трастузумаб [8, 9], при этом действие токсинов часто реализуется иммуно-

опосредованными механизмами. Рассматривается и чисто иммуноопосредованный вид М как патологический иммунный ответ на лекарственные аллержены, вакцины и др. [1, 5, 8, 9].

После начала применения новой группы противоопухолевых препаратов ИКТ, которые стимулируют противоопухолевый иммунный ответ организма путем ингибирования цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 и/или его лиганда 1 (PD-1/PDL-1), в клинических исследованиях была показана не только высокая эффективность иммунотерапии, но и появление разнообразных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) [10]. В 2016 г. впервые были опубликованы клинические случаи развития фульминантного (молниеносного) М при иммунотерапии препаратами ниволумаб и ипилиумаб [11], после чего группа ИКТ была включена в список кардиотоксических противоопухолевых средств. Развитие воспалительной КМП отнесли к специфическим формам М с иммуноопосредованной реакцией [11, 12, 13].

Механизм развития ИКТ-миокардита остается неясным, но предположительно он аналогичен развитию вирусоопосредованных М, когда мишенью Т-клеток становятся антигены как опухоли, так и мышечной ткани сердца, а гистологически наблюдается инфильтрация миокарда преимущественно Т-лимфоцитами [12, 14].

Описано, что у мышей с подавленной экспрессией PD-1 на кардиомиоцитах и PD-L1 на Т-лимфоцитах возможно появление диффузных депозитов антител к иммуноглобулину G, специфических антител к кардиомиоцитам, развитию ДКМП и повышению смертности. Это может подтверждать роль PD-1 в регуляции аутоиммунных ответов в отношении тканей сердца [14]. Экспериментальные данные показали наличие инфильтрации миокарда CD4+ и CD8+ Т-клетками, а также небольшим количеством макрофагов и В-клетками при применении комбинированной иммунотерапии (ипилиумаб и ниволумаб), что оказалось схоже с гистологической картиной вирусного М [15]. Таким образом, ингибирование PD-1 и PD-L1 участвует в механизмах развития воспалительных процессов в миокарде, но необходимо дальнейшее изучение этой проблемы [14, 15].

Развитие М и воспалительной КМП безусловно зависит от генетически опосредованных особенностей реакции организма на иммунный ответ. Этот процесс можно разделить на три фазы: острая фаза с активацией врожденного иммунного ответа (длится 1–7 дней), подострая фаза с активацией адаптивного иммунного ответа (может длиться 1–4 нед.) и хроническая фаза, (длится от месяцев до нескольких лет).

Острота иммунного ответа определяет и тяжесть клинических проявлений М, быстроту формирования сердечной недостаточности (СН) и, соответственно, прогноз заболевания [1, 12]. Последняя фаза развития М может закончиться по-разному — быстрым проявлением жизнеугрожающих состояний с развитием острой сердечной недостаточности, быстрым или постепенным исходом в ДКМП с формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) или полным выздоровлением [1, 12, 15].

По характеру течения выделяют: фульминантный (молниеносный) М с внезапным началом, резким снижением сократительной функции при относительно небольших размерах камер сердца (гистологически в миокарде определяют множественные очаги воспалительной инфильтрации и некроза); острый М, для которого характерны менее стремительное начало, расширение полостей сердца, падение сократительной функции миокарда, развитие СН, умеренно-активные воспалительные инфильтраты; хронический активный М, характеризующийся постепенным началом, небольшим, но прогрессирующим снижением сократительной функции сердца, воспалительными инфильтратами различной степени выраженности, фиброзом, исходом в ХСН и ДКМП; хронический персистирующий М, для которого характерны отсутствие значимой дилатации полостей сердца и снижения показателя функции сердца — фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), благоприятный исход в миокардитический кардиосклероз [1, 2].

В настоящее время четких рекомендаций по определению степени тяжести течения ИКТ-М нет, хотя это важная и серьезная задача, поскольку градация кардиотоксического иНЯ будет влиять на принятие решений по тактике дальнейшего ведения пациента. Онкологические сообщества, в частности американское общество клинической онкологии (ASCO) [10] и RUSSCO [16], выделяют четыре градации ИКТ-М, где 1 степень тяжести проявляется бессимптомным течением и лишь отклонением в уровне кардиальных биомаркеров, 2 степень тяжести — умеренно выраженными симптомами и отклонениями в биомаркерах, 3 и 4 степени — более значимыми, вплоть до крайне тяжелых, клиническими симптомами и проявлениями декомпенсации сердечной функции. При этом рекомендации ASCO подчеркивают, что нет четких доказательств диагностической ценности стандартных ЭКГ или измерений тропонина, и стратификация по критериям оценки тяжести иНЯ в различных медицинских центрах также может различаться [10]. Кроме того, согласно рекомендациям ASCO 2021 г. по ведению кардиотоксических осложнений иммунотерапии

при подозрении на М, необходима консультация кардиолога и выполнение рекомендаций кардиологических ассоциаций по лечению СН (АСС/АНА), в которых определение степени тяжести сердечной дисфункции базируется на величине ФВЛЖ [17].

В это же время рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и международного общества кардиоонкологов (ICOS), 2022, определяют сердечно-сосудистую токсичность, связанную с терапией рака (ССТ-ССР) в двух клинических вариантах — симптомном и бессимптомном. При этом в симптомном варианте степень тяжести кардиотоксического осложнения может проявиться незначительной, умеренной, тяжелой и очень тяжелой СН, но и в бессимптомном варианте можно выделить степени тяжести М: незначительную с сохраненной ФВЛЖ $\geq 50\%$, умеренную с ФВЛЖ $< 50\%$ и тяжелую с дальнейшим снижением функции сердца [18].

Следует отметить, что в реальной клинической практике при подозрении на М на фоне проводимой противоопухолевой терапии, включая иммунотерапию, наряду с оценкой клинической картины, лабораторных показателей, ЭКГ, пациенту проводится исследование ФВЛЖ и срочная консультация кардиолога. Да, не всегда уровень ФВЛЖ, как и уровень сердечных биомаркеров, коррелирует с тяжестью М, но на сегодняшний день оценка ФВЛЖ остается признанной и необходимой в рутинной клинической практике для диагностики, стратификации степени тяжести и динамики течения осложнения.

В настоящее время существующие классификации степени тяжести ИКТ-М не предусматривают оценку уровня ФВЛЖ, хотя ряд исследователей считают это оправданным и необходимым [19]. Думаем, со временем накопленный междисциплинарный опыт разрешит эту задачу.

В практических рекомендациях RUSSCO 2022 г. по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями выделено 4 степени тяжести ИКТ-М от легкого (бессимптомного) до тяжелого течения (жизнеугрожающее состояние — отек легких, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости, кардиогенный шок) с учетом показателей сердечных биомаркеров и ЭКГ [16].

Как и другие нежелательные явления противоопухолевой терапии, ИКТ-М делятся на ранние и поздние. Для ИКТ-терапии выделяют иНЯ, развившиеся ранее 90 и позднее 90 дней. По данным VigiBase (ВОЗ) 2019 г., ранние регистрировались почти в 3 раза чаще, чем поздние. Максимально поздно М после терапии ИКТ возник (или был диагностирован) чуть меньше, чем через 2 года после лечения [20].

Факторы риска миокардита, связанного с ИКТ, четко не определены. Отмечается, что комбинации иммунопрепаратов, такие как ипилимумаб + ниволумаб или любой ИКТ + кардиотоксичные ингибиторы тирозинкиназы VEGF, по сравнению с монотерапией, в пять раз повышают риск развития М, особенно его фульминантных форм [21, 22].

Примечательно, что примерно у одной трети пациентов с ИКТ-М во время иммунотерапии появляются явления миоизита, что возможно следует рассматривать как сигнал к развитию кардиотоксического иНЯ [24, 25]. Также влияние таких факторов, как имеющиеся в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, особенно сопровождающиеся дисфункцией левого желудочка, предшествующее лечение кардиотоксическими препаратами, генетическая предрасположенность, аутоиммунные заболевания, ждет дальнейшего изучения [21, 23].

Подозрение на развитие М и/или воспалительной КМП должно насторожить в случаях, когда у пациента возникают жалобы на появление или усиление одышки, сердцебиений, перебоев в работе сердца, кардиалгий. Такие симптомы могут быть проявлением и собственно опухолевого заболевания, что часто затрудняет врачам-онкологам диагностику кардиальной патологии [21, 23].

Клинические варианты течения М / воспалительных КМП могут различаться. Так, фульминантный и острый М могут манифестировать клиникой острого коронарного синдрома (ОКС), развитием острой и быстро прогрессирующей СН, появлением жизнеугрожающих состояний — жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок, внезапная смерть [26, 27]. Следует обращать внимание и, скорее всего, даже на более частый вариант течения, а именно: малосимптомное постепенное прогрессирование СН, приводящее к развитию ДКМП [1, 19, 26]. Вероятно также вовлечение в воспалительный процесс перикарда с развитием миоперикардита и появлением перикардиального выпота [2].

При подозрении на развитие кардиотоксического иНЯ, и в первую очередь миокардита, онколог или терапевт, наблюдающий пациента должен провести ряд рутинных обследований, в первую очередь, ЭКГ в 12 отведениях, назначить тест на тропонин (TnT/TnI) и при патологических изменениях рекомендовать консультацию кардиолога или кардиоонколога, чтобы постараться выявить М на ранних стадиях и скорректировать ведение больного [19, 28].

По данным S.S. Mahmood и соавт. (2018), у пациентов с фульминантными формами ИКТ-М нарушения на ЭКГ и повышение тропонина отмечены практически в 90 % случаев [30]. При

необходимости для уточнения характера и тяжести нарушений ритма назначается холтеровское мониторирование [19, 27, 30]. На этапе лабораторного обследования также предполагается определение уровня креатинкиназы, ее МВ фракции, С-реактивного протеина и инактивного N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) как показателя наличия и степени выраженности СН [1, 27, 30].

Инструментальными методами диагностики М будет проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) для определения ФВЛЖ, которая часто оказывается сниженной менее 50 %, а также выявления локальных нарушений сократимости левого желудочка (что более свойственно ишемическим поражениям сердца), определение наличия гидроперикарда [19, 28, 30]. Показано, что диагностически и прогностически большую информацию о развитии кардиотоксических осложнений дает эхокардиография с определением показателя глобальной продольной деформации Global Longitudinal Strain (GLS) [31, 32]. Показатель глобальной продольной деформации более чувствителен к ранним изменениям сократимости левого желудочка, чем фракция выброса, и доказан как маркер кардиотоксичности у онкологических больных [31, 33].

При диагностике М / воспалительных КМП обязательным является исключение ишемического генеза заболевания, в связи с чем пациентам часто требуется проведение коронароангиографии (КАГ) [19, 33]. Если значимой обструкции коронарных сосудов не обнаружено, необходимо продолжить диагностический поиск в отношении М. Следует также исключить и другие сердечно-сосудистые заболевания, например, артериальную гипертензию, легочную эмболию, перикардит, синдром Такотсубо [27, 34, 35], или внесердечные невоспалительные причины — анемия, пневмония, пневмонит, плеврит, тиреотоксикоз [19, 29, 33].

В настоящее время для оценки состояния миокарда активно развивается метод магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) или кардиомагнитный резонанс (КМР) с оценкой данных по критериям Lake-Louise (Lake-Louise Criteria), предложенными для диагностики миокардита [36, 37]. КМР — это метод многопараметрической визуализации, имеет широкий спектр применения и огромный потенциал в кардиоонкологии. Среди его возможностей оценка кровотока и состояния миокарда, получение данных о воспалении, ишемии или фиброзе [36, 37]. КМР признается ключевым неинвазивным тестом для диагностики ИКТ-М, методом дифференциальной диагностики между ишемической и воспалительной КМП, а также, возможно, прогностическим маркером возникновения воспалительной КМП на более поздних сроках

иммунотерапии. Демонстрируется хорошая корреляция между КМР и ЭБМ, но метод не может исключить вирусные формы М [18, 19, 27, 37].

Появляются исследования, что высокочувствительным методом выявления очагов воспаления в миокарде при повышении уровня тропонина у пациентов, получающих иммунотерапию, может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) ^{68}Ga – DOTATOC. Этот метод особенно информативен на ранней стадии ИКТ-М, когда результаты МРТ сердца могут не показать признаков острого миокардита. Кроме того ^{68}Ga – DOTATOC ПЭТ/КТ поможет выявить сопутствующий ИКТ-миозит [38]. Впрочем, исследования в этом направлении требуют продолжения.

Золотым стандартом диагностики М является ЭМБ, которая подтверждает диагноз, уточняет этиологию и тип воспаления (например, гигантоклеточный, эозинофильный, ИКТ-ассоциированный), что определяет различные методы лечения и прогноз [18, 23, 37]. Результат ЭМБ разрешает вопрос в неясных ситуациях, когда онколог и кардиоонколог должны решить продолжать или прекратить иммунотерапию [18, 23, 26, 39].

Если ЭМБ выполняется опытными специалистами в компетентных центрах, то частота осложнений невелика (0–0,8 %) [26, 39]. Биоптат ткани сердца следует анализировать с помощью гистологического, иммуногистохимического методов и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения инфекционной природы М [1, 40]. ЭМБ может выявить различные признаки интерстициального воспаления, интерстициальный фиброз. Исследования показали, что при ИКТассоциированном М в миокарде наблюдались значительная Тлимфоцитарная (CD4+, CD8+) и макрофагальная инфильтрация проводящей системы сердца, межжелудочковой перегородки и перикарда [10, 18, 39, 40], тогда как В-лимфоциты и/или плазматические клетки обычно редки или отсутствуют. Воспалительная инфильтрация бывает преходящей и очаговой, в связи с чем труднодоступной или недоступной для пункции, что может привести к ложноотрицательному заключению [1, 9, 10, 18, 39].

Подводя итог: алгоритм диагностики при подозрении на ИКТассоциированный М можно представить так, как показано на рис. 1.

В настоящее время нет четких алгоритмов последующего наблюдения за пациентами, перенесшими ИКТ-М. На основании мнения ASCO и ICOS, при наличии возможного или подтвержденного М, кардиологический мониторинг должен применяться также, как у всех онкологических больных, получающих противоопухолевую кардиотоксичную терапию [10, 18, 41].

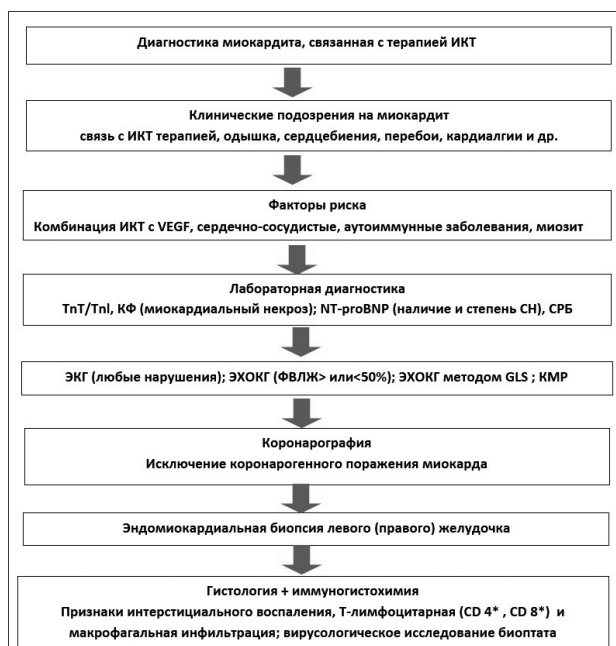


Рис. 1. Алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ. ИКТ — ингибиторы контрольных точек; TnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; КМР — кардиомагнитный резонанс

Лечение. Сейчас уже становится понятным, что к лечению ИКТ-ассоциированного М/воспалительной КМП следует подходить с учетом характера клинической картины развивающегося иНЯ. Конечно, незамедлительные и интенсивные меры должны быть приняты для ведения наиболее тяжело протекающих, жизнеугрожающих, молниеносных форм острого М, чаще развивающихся на глазах онкологов, но, возможно, и врачей других специальностей, что предполагает необходимость широкой информированности о проблеме ИКТ-миокардитов терапевтов, семей-

ных врачей, кардиологов. Однако проспективных и/или рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих варианты лечения ИКТ-М на сегодняшний день, нет [41, 42, 43]. Признается только то, что первым шагом в случае развития острого тяжелого ИКТ-М будет отмена иммунотерапии [10,16, 18, 39, 41,43].

Поскольку фундаментальным механизмом, объясняющим повреждение миоцитов при ИКТ-М, является чрезмерная активация цитотоксических Т-клеток, в качестве терапии подавления выраженной воспалительной реакции было предложено применение иммунодепрессантов и в первую очередь глюкокортикостероидов (ГКС) [41–44]. RUSSCO и др. национальные и международные сообщества (ASCO, ESMO, ICOS) рекомендуют начальную дозу ГКС 1 мг/кг/день перорально или в/в. Более быстрое клиническое восстановление, нормализация сердечных биомаркеров и низкая частота тяжелых сердечно-сосудистых событий отмечены при применении пульс-терапии ГКС (1000 мг/день/в/в) в течение 3–5 дней. Продолжать лечение рекомендуется в течение 4–6 нед. и снижать дозировку в зависимости от клинических симптомов и при тенденции к понижению уровня тропонина до референсных значений [10, 18, 19, 41, 43].

Рекомендации RUSSCO (табл. 1), а также ASCO и ESMO, на сегодняшний день основаны на мнении экспертов и предполагают алгоритм лечения с учетом тяжести течения М / воспалительной КМП [16, 23, 39].

Так, при 1 степени тяжести кардиотоксического иНЯ достаточно прервать ИКТ-терапию, проводить кардиомониторинг и симптоматическое лечение, рекомендовать консультацию кардиолога/кардиоонколога, поскольку даже малосимптомное течение может сопровождаться серьезными осложнениями и формированием СН.

Таблица 1. Алгоритм лечения миокардита, связанного с терапией ИКТ, в соответствии с рекомендациями RUSSCO

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень
Показания к применению ступени	2 ст.	3-4 ст., неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.	неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 24 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Постоянная отмена	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	ГКС1: метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пульс терапия ГКС1 метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3-5 дней ² , далее – ГКС1: метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Продолжение терапии ГКС2 + антилимфоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микрофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день
Условия оказания помощи	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии или интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии, реанимации

¹Дозы по метилпреднизолону;

²Лечение 4-6 нед. с постепенной отменой до нормализации сердечной функции, при необходимости и дольше (рассмотреть на междисциплинарном на консилиуме)

При 2–4 степени тяжести кардиотоксичности следует немедленно остановить иммунотерапию, проводить кардиомониторинг ЭКГ и ЭХО КГ, а в случаях нарастания тяжести состояния пациента, дальнейших негативных изменений биомаркеров и данных инструментальных исследований, наблюдать пациента в отделении интенсивной кардиологии, проводить высокодозную терапию метилпреднизолоном. В случаях резистентности к терапии ГКС следует попытаться подключить другие иммуносупрессивные препараты и методы лечения, указанные на рис. 2 [16, 18, 43, 44].

Одна из важнейших, обсуждаемых до настоящего времени, проблем — это решение вопроса о возобновлении терапии ИКТ после успешной иммуносупрессии. Это решение, безусловно, должно основываться на междисциплинарном заключении с учетом тяжести М, его осложнений, факторов риска и показаний к необходимости продолжения иммунотерапии онкологического заболевания [10, 18, 42, 43].

К сожалению, отмечено, что рецидив М при возобновлении лечения возникает у половины пациентов [42, 43], в связи с чем возврат к иммунотерапии у лиц, перенесших тяжелое и жизнеопасное кардиотоксическое иНЯ (3-4 степень), не рекомендуется [18, 19, 42, 43]. Проблемы продолжения иммунотерапии, возникающие при ведении пациентов с субклиническими, легкими и среднетяжелыми формами М представляются еще менее изученными и нерешенными. Не вызывает сомнения лишь тот факт, что мы находимся в начале пути понимания и решения проблем, связанных с кардиотоксическими иНЯ.

Заключение

Дальнейшее развитие кардиоонкологии, совместное наблюдение пациентов онкологами и кардиологами, соблюдение алгоритмов профилактики и диагностики кардиотоксичности, в т. ч. и при ИКТтерапии могут помочь предотвратить развитие тяжелых осложнений лечения злокачественных новообразований и продлить жизнь и качество жизни онкологических больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
2. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(11). doi:10.1161/circheartfailure.120.007405.
3. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;18(3):169–93. doi:10.1038/s41569-020-00435-x.
4. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res.* 2001;50(2):399–408. doi:10.1016/s0008-6363(01)00254-1.
5. Lota AS, Halliday B, Tayal U, et al. Epidemiological trends and outcomes of acute myocarditis in the National Health Service of England. *Circulation.* 2019;140:A11463.
6. Veronese G, Ammirati E, Brambatti M, et al. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(7):1277–80. doi:10.1002/ejhf.1738.
7. Guglin M, Ballut K, Ilonze O, et al. Clinical variants of myocardial involvement in COVID-19-positive patients: a cumulative experience of 2020. *Heart Fail Rev.* 2021;27(4):1341–53. doi:10.1007/s10741-021-10129-2.
8. Nguyen LS, Cooper LT, Kerneis M, et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat. Commun.* 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-021-27631-8.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Mu oz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
10. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
11. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749–1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
12. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000247. doi:10.1136/esmoopen-2017-000247.
13. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4(1). doi:10.1186/s40425-016-0152-y.
14. Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6. doi:10.3389/fcvm.2019.00064.
15. Hu J-R, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854–68. doi:10.1093/cvr/cvz026.
16. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. *RUSSCO.* 2022;12(3s2):203–241. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241 [Protzenko SA, Antimonic

- NYu, Ballyuzek MF, et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations*. 2022;12(3s2):203–41. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241 (In Russ.).
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
 18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
 19. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.
 20. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother. Cancer*. 2020;8(1):e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261.
 21. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447–e458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
 22. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1527–1557. doi:10.1007/s00432-019-02927-x.
 23. Guo CW, Alexander M, Dib Y, et al. A closer look at immune-mediated myocarditis in the era of combined checkpoint blockade and targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2020;124:15–24. doi:10.1016/j.ejca.2019.09.009.
 24. Kadota H, Gono T, Shirai Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis: a case report and literature review. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2019;21(4). doi:10.1007/s11926-019-0811-3.
 25. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun. Rev*. 2020;19(8):102586. doi:10.1016/j.autrev.2020.102586.
 26. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis. *Circulation*. 2020;141(6). doi:10.1161/cir.0000000000000745.
 27. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.
 28. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(35):2649–62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
 29. Gürdoğan M. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: Practical considerations in diagnosis and management. *Anatol. J. Cardiol*. 2020; doi:10.14744/ana-toljcardiol.2020.79584.
 30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755–64. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
 31. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, et al. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020;106(18):1438–44. doi:10.1136/heartjnl-2019-316215.
 32. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(5):467–78. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.049.
 33. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin. Transl. Oncol*. 2019;21(1):94–105. doi:10.1007/s12094-018-02017-3.
 34. Tan NYL, Anavekar NS, Wiley BM. Concomitant myopericarditis and takotsubo syndrome following immune checkpoint inhibitor therapy. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e235265. doi:10.1136/bcr-2020-235265.
 35. Serzan M, Rapisuwon S, Krishnan J, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with checkpoint inhibitor therapy. *JACC CardioOncol*. 2021;3(2):330–4. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.005.
 36. Harries I, Liang K, Williams M, et al. Magnetic resonance imaging to detect cardiovascular effects of cancer therapy. *JACC: CardioOncol*. 2020;2(2):270–92. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.011.
 37. Sato T, Nakamori S, Watanabe S, et al. Monitoring of the evolution of immune checkpoint inhibitor myocarditis with cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(11). doi:10.1161/circimaging.120.010633.
 38. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J. Immunother. Cancer*. 2021;9(10):e003594. doi:10.1136/jitc-2021-003594.
 39. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171–90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 40. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J. Immunother. Cancer*. 2016;4(1). doi:10.1186/s40425-016-0117-1.
 41. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1329. doi:10.1001/jamacardio.2021.2241.
 42. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem J-E, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics. *Circulation*. 2019;140(1):80–91. doi:10.1161/circulationaha.118.034497.
 43. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer*. 2017;5(1). doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
 44. Balanescu DV, Donisan T, Palaskas N, et al. Immunomodulatory treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: Pathway toward precision-based therapy. *Cardiovasc. Pathol*. 2020;47:107211. doi:10.1016/j.carpath.2020.107211.

Поступила в редакцию 22.11.2022
 Прошла рецензирование 09.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

M.F. Balluzek¹, S.A. Protsenko², V.I. Potievskaya³

Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies

¹St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

This review aims to provide information on myocarditis and inflammatory cardiomyopathies associated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies. Additionally, it will present current data on strategies for diagnosis and treatment of

these conditions. As immunotherapy becomes more widely used, it has revealed diverse clinical symptoms, courses, and outcomes of cardiovascular immune-related adverse events (irAEs). These range from rare but potentially life-threatening fulminant forms to mild symptomatic courses that can lead to the development of dilated cardiomyopathy, arrhythmias, and heart failure. The review discusses the risk factors and common comorbid clinical conditions of irAE-associated myocarditis, as well as severity assessment and observation algorithms. The importance of a multidisciplinary approach to managing patients with this cardiotoxic irAE is also emphasized.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; myocarditis; cardiotoxicity; cardiovascular immune-related adverse events; review

For citation: Balluzek MF, Protsenko SA, Potievskaya VI. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):219–226. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-219-226

Сведения об авторах

**Баллюзек Марина Феликсовна*, д-р мед. наук, проф., заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, СПб больница РАН, 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, проф. кафедры факультетской терапии, СПбГУ, 199034. Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8, литера А.; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>, marina.ballyzek@mail.ru.

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, проф. отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>, s.protsenko@list.ru.

Потиевская Вера Исааковна, д-р мед. наук, заведующая научной группой кардиоонкологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, тел: +7(495)150–11–22; моб. тел: +7(916)151–23–31, vera.pot@mail.ru.

**Ballyuzek Marina Feliksovna*, DSc, Prof., Deputy Chief Medical Officer, Head of Cardiology Unit, St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72 Toreza Ave, St. Petersburg, 194017, Russia. Professor of the Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University; Bld. 8, Letter A, 21st Line V.O., St. Petersburg, 199034, Russia, email marina.ballyzek@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>.

Protsenko Svetlana Anatolyevna, DSc, Leading Researcher at the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, Head of the Department of Chemotherapy and Technological Innovations, Professor at the of Postgraduate Education and Residency Training Unit of the Educational and Methodological Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. 68 Leningradskaya St., Pesochoy Village, St. Petersburg, 197758, Russia, email: s.protsenko@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.

Potievskaya Vera Isaakovna, DSc, Head of the Cardio-Oncology Scientific Group, Herzen Moscow Oncology Research Institute - Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia, tel: +7 (495) 1501122; mobile: +7 (916) 1512331, email: vera.pot@mail.ru.



В.М. Мерабишвили, А.М. Беляев

Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа

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

Пятилетняя выживаемость больных ЗНО — ведущий критерий оценки деятельности онкологической службы. В настоящей работе дан анализ пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями по всем трехзначным рубрикам МКБ-10, в дополнение к ранее опубликованным данным однолетней выживаемости с ранговым распределением одногодичной летальности по всем локализациям опухолей.

Материалы и методы. В основу работы положена сформированная на уровне Северо-Западного федерального округа выверенная база данных Популяционного ракового регистра в объеме 1 млн 150 тыс. наблюдений. Методология расчета относительно показателя соответствует рекомендациям программы Eurocare. Проведено сравнение двух когорт заболевших ЗНО в 1995–1999 гг. и в 2010–2014 гг.

Полученные результаты. Выявлен рост показателя пятилетней выживаемости больных с 42,9 до 47,1 %, т. е. на 9,8 %. Относительная выживаемость различалась на 5–7 % выше в разные периоды наблюдения. Прирост показателя пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями произошел по многим локализациям опухолей и системным новообразованиям лимфатической и кроветворной ткани, но в существенно меньших объемах по сравнению с однолетней выживаемостью. По 20 локализациям пятилетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями уменьшилась, в первую очередь по опухолям головного мозга, поджелудочной железы, пищевода, желудка, легких и некоторых других.

Заключение и выводы. Проведенное популяционное исследование на большом, выверенном материале базы данных Популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России показало в целом эффективность проводимых противораковых

мероприятий, рост пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных. По некоторым локализациям с высоким уровнем летальности не выявлен рост показателей пятилетней выживаемости. Обращено внимание на недопустимость выдачи накопленных контингентов больных злокачественными новообразованиями, состоящих под наблюдением пять и более лет за пятилетнюю выживаемость.

Ключевые слова: наблюдаемая, относительная выживаемость больных; злокачественные новообразования; однолетняя выживаемость; пятилетняя выживаемость; локализации опухоли; Северо-Западный федеральный округ России

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. Вопросы онкологии. 2023;69(2):227–237. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237

С формированием в России системы Популяционных раковых регистров (ПРР) по международным стандартам [1], появилась возможность получить данные о реальном состоянии онкологической службы [1–5]. Такие разработки начали осуществляться нами с 90-х гг. XX столетия. В этот же период в Европе создан проект и разработана методология проведения исследований по анализу относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) на популяционном уровне (программа Eurocare), характеризующей организацию онкологической помощи на определенной территории. Было осуществлено пять обзоров, запланирован шестой с охватом более 10 млн

пациентов [5–15]. Методологии разработки данных раковых регистров для расчета показателей выживаемости больных ЗНО посвящено много работ отечественных и зарубежных ученых [5, 8–27]. Методика расчета показателей наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных ЗНО детально описана нами ранее в монографии «Выживаемость онкологических больных» в 2011 г. [19]. Важно обратить внимание на величину полученных показателей (однолетней, пятилетней и десятилетней выживаемости). Проще всего проследить состояние больных ЗНО на первом году наблюдения, когда сохраняется тесный контакт пациента с лечащим врачом. Сложнее контролировать динамику заболевания на протяжении последующего периода. Пятилетняя выживаемость больных — один из основных критериев оценки состояния онкологической помощи, но её нельзя приравнивать к критерию «излеченные больные», т. к. в последующие годы погибает от рака и осложнений его лечения ещё от 30 до 40 % больных. После пятилетнего периода значительно сложнее отслеживать судьбы больных. Расчеты пятилетней выживаемости больных ЗНО должны проводиться на основе выверенных баз данных (БД) госпитальных и популяционных раковых регистров.

Важно обратить внимание на то, что многие главные врачи онкологических учреждений выдают за пятилетнюю выживаемость больных ЗНО контингенты больных, состоящих на учете в ПРР пять и более лет, что к наблюдаемой, а тем более к относительной выживаемости онкологических больных, никакого отношения не имеет, поскольку:

1. Это больные, накопленные в БД ПРР за весь период её формирования, а не за последние пять лет.

2. Запрет с 2011 г. врачам использовать данные об умерших привел на многих территориях к одномоментной фиксации накопленных материалов об умерших от ЗНО, которым не была проставлена дата смерти. Это послужило причиной существенного роста контингентов больных ЗНО, в т. ч. накоплению в БД «мертвых душ» (умершие больные в БД ПРР, у которых не отмечена дата и причина смерти). Это легко проверить, отобрав больных, состоящих на учете пять и более лет с III и IV стадиями заболевания, в т. ч. и по локализациям опухолей с высоким уровнем летальности (рак печени, пищевода, легкого, поджелудочной железы и др.).

Нам удалось в 2011 г. решить эту проблему, обратившись к губернаторам административных территорий, разрешить онкологам использовать БД умерших в связи с возможным искажением данных государственной отчетности о больных

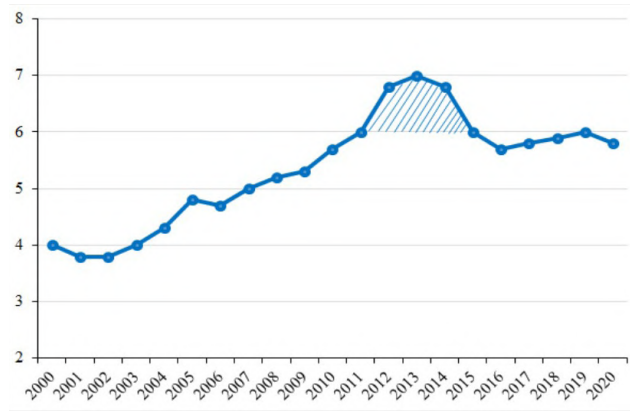


Рис. 1. Медиана выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Fig.1 Median survival of patients with malignant tumors in NWFD RF (DB PCR NWFD RF)

ЗНО. В Санкт-Петербурге вопрос был решен на уровне комитета по делам записей актов гражданского состояния.

Вместе с тем, определенный период на 9 административных территориях СЗФО РФ также накапливались в БД раковых регистров «мертвые души», что наглядно отражено на рис. 1.

Опыт проведенной нами работы свидетельствует, что в начальный период формирования БД идет отладка системы, многие сведения об умерших не попадают в БД, в связи с чем однолетняя и пятилетняя выживаемость может быть близкой к 100 %. Естественно, что этот период необходимо исключить при формировании динамических рядов. Свои материалы необходимо сопоставлять с уже эффективно работающими ПРР.

Цель исследования — изучить динамику и ранговое распределение пятилетней выживаемости онкологических больных по всем локализациям ЗНО.

В табл. 1 представлены сводные данные наблюдаемой однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по пяти пятилетним когортам, с расчетами медианы выживаемости на оба пола и отдельно для мужского и женского населения. Учитывая более тяжелую структуру онкопатологии мужского населения, уровни однолетней и пятилетней выживаемости у них ниже, чем среди женского населения (однолетняя соответственно достигла 60,6 и 73,6 %, пятилетняя — 36,3 и 55,1 %). Медиана выживаемости больных ЗНО среди женского населения заметно выше, чем среди мужского.

Следующая серия табл. (2-4) представляет формат, аналогичный ранее опубликованному нами для однолетней выживаемости и демонстрирует динамику пятилетней выживаемости больных по всем локализациям ЗНО, ранговое распределение пятилетней выживаемости и ее

прироста в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ). Важно отметить, что число больных ЗНО, отобранных в две пятилетние когорты (1995–1999 и 2010–2014) при расчете динамики пятилетней выживаемости составило 154132 и 252855 наблюдений, т. е. за четыре пятилетки количество больных возросло в 1,64 раза, а пятилетняя выживаемость возросла на 9,8 %, несколько меньше, чем однолетняя (табл. 1). Табл. 2 представляет распределение показателя пятилетней выживаемости последовательно по всем рубрикам классификации МКБ-10 для удобства пользователей. Ранговое распределение показателей пятилетней выживаемости (табл. 3) выявило, что наибольшие и наименьшие уровни пятилетней выживаемости сохранили за собой практически те же локализации ЗНО, где был наивысший уровень однолетней выживаемости (70 % и более и менее 10 %). Наибольший прирост показателя (табл. 4) пришелся на С33 ЗНО трахеи 118,4 % и С94 — другой лейкоз, уточненного клеточного типа — 93,0 %. Существенно возросла пятилетняя выживаемость больных ЗНО С21 — анус и анальный канал, С85 — неуточненные типы неходжкинских лимфом, С24 — неуточненные части желчевыводящих путей и С96 — другие ЗНО лимфатической и кровяной ткани. В табл. 4 показана динамика прироста показателей пятилетней выживаемости по

всем локализациям ЗНО на 5, 10, 20, 30, 40 и более процентов. Вместе с тем следует отметить, что по 19 локализациям и 5 сгруппированным группам ЗНО (С07, 08; С40, 41; С33, 34; С30, 31 и С70-72) выявлен отрицательный прирост показателя выживаемости, это касается головного мозга (С70-72), рака поджелудочной железы и некоторых других опухолей (табл. 4). В нашем анализе в основном представлены локализации ЗНО с высоким уровнем летальности. В ведущих клиниках, использующих современные, высокотехнологичные методы лечения, отмечается небольшой положительный рост выживаемости.

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость постепенного внедрения в онкологическую службу специалистов, обеспечивающих более качественное ведение БД ПРР в России. Обобщение данных однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО на уровне федеральных округов (по территориям, достигших необходимого качественного критерия ведения БД) наиболее точно отражает эффективность противораковых мероприятий. Полученные данные однолетней и пятилетней выживаемости больных ЗНО по всем локализациям опухолей могут служить ориентиром и справочным материалом состояния онкологической помощи по отдельным группам ЗНО для раковых регистров России.

Таблица 1. Наблюдаемая однолетняя и пятилетняя выживаемость больных ЗНО в СЗФО РФ. Без учета выбывших больных. Все ЗНО (С00-96). БД ПРР СЗФО РФ. / Table 1. Observed survival of patients with malignant tumors in NWFD RF. Excluding the retired. All malignant tumors (C00-96). DB PCR NWFD RF

Оба пола / M+F

Год установления диагноза / Year of disease		1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		154132	202424	230235	252855	311092
Медиана / Median		1,6 года	1,9 года	2,6 года	4,6 года	
Период наблюдения / Observed period	1	63,8	59,7	64,1	68,7	71,0
	2	54,1	49,7	54,4	59,4	
	3	49,1	44,4	49,0	54,0	
	4	45,6	40,9	45,4	50,1	
	5	42,9	38,2	42,7	47,1	

Мужчины / Males

Год установления диагноза / Year of disease		1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		67830	90879	101139	108018	132244
Медиана / Median		1,3 года	11,4 мес.	1,4 года	1,9 года	
Период наблюдения / Observed period	1	54,3	49,9	55,2	60,3	60,6
	2	43,4	38,7	44,0	49,3	
	3	38,2	33,5	38,4	43,5	
	4	34,9	30,1	34,8	39,5	
	5	32,3	27,6	32,1	36,3	

Женщины / Females

Год установления диагноза / Year of disease		1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019
Абсолютное число заболевших / Abs. no		86302	111545	129096	144837	178848
Медиана / Median		1,8 года	3,6 года			
Период наблюдения / Observed period	1	71,4	67,6	71,2	74,9	73,6
	2	62,6	58,6	62,5	66,9	
	3	57,6	53,3	57,4	61,9	
	4	54,0	49,7	53,7	58,1	
	5	51,3	46,9	51,0	55,1	

Таблица 2. Динамика пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по всем локализациям ЗНО (БД ПРР СЗФО РФ) /

Table 2. Dynamic of five-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		2010-2014		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	
1	C00-96	Все злокачественные новообразования	154132	42,9	252855	47,1	9,8
2	C00	Губа	1029	72,0	801	58,3	-19,0
3	C01,02	Язык	1007	20,8	1548	24,2	16,7
4	C01	Основание языка	468	16,1	476	21,6	34,2
5	C02	Другие и неуточненные части языка	539	21,1	1072	25,4	20,4
6	C07,08	Большие слюнные железы	462	52,6	615	49,6	-5,7
7	C07	Околоушная слюнная железа	345	54,8	446	52,0	-5,1
8	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	117	41,7	169	43,2	3,6
9	C10	Ротоглотка	384	18,0	953	19,6	9,2
10	C11	Носоглотка	197	33,0	220	35,5	7,5
11	C12,13	Гортаноглотка	670	12,7	1026	14,6	15,2
12	C13	Нижняя часть глотки	666	12,2	929	12,4	1,6
13	C15	Пищевод	3046	10,7	4244	9,2	-14,1
14	C16	Желудок	16990	24,5	19229	20,7	-15,6
15	C17	Тонкий кишечник	235	25,1	553	35,3	40,5
16	C18	Ободочная кишка	11257	37,9	18928	39,7	4,9
17	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	8184	36,0	13892	37,4	3,8
18	C19	Ректосигмоидное соединение	1428	30,6	2781	36,3	18,6
19	C20	Прямая кишка	6388	36,1	10609	37,3	3,3
20	C21	Анус и анальный канал	368	25,0	502	45,2	80,8
21	C22	Печень и внутривенные желчные протоки	1573	7,6	2468	7,4	-3,3
22	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1240	11,8	1551	13,8	17,2
23	C23	Желчный пузырь	704	10,9	762	10,4	-4,6
24	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	536	10,1	789	15,5	53,5
25	C25	Поджелудочная железа	4016	9,6	7056	6,4	-33,6
26	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	299	39,5	468	32,1	-18,8
27	C30	Полость носа и среднее ухо	144	49,6	170	44,7	-9,9
28	C31	Придаточные пазухи	155	27,3	298	24,8	-9,2
29	C32	Гортань	2378	38,4	2913	38,6	0,5

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2010-2014		Прирост/убыль / Increase/decrease
			Абсолютное число / Abs. по	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	Абсолютное число / Abs. по	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	
30	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	17689	18,2	23059	14,8	-18,3
31	C33	Трахея	265	8,7	79	19,0	118,4
32	C34	Бронхи и легкое	17424	16,1	22980	14,8	-8,1
33	C40,41	Кости и суставные хрящи	681	41,7	728	37,4	-10,4
34	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	307	48,9	322	44,1	-9,8
35	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	374	30,4	406	32,0	5,3
36	C43	Меланома кожи	2660	54,9	5511	58,6	6,7
37	C44	Кожа (кроме меланомы)	11476	85,4	24839	81,3	-4,8
38	C50	Молочная железа	19600	64,6	31150	68,7	6,2
39	C51	Вульва	550	46,2	976	38,4	-16,8
40	C52	Влагалище	307	35,5	248	46,0	29,5
41	C53	Шейка матки	4230	58,9	7703	60,0	1,8
42	C54	Тело матки	5794	68,2	10179	67,3	-1,2
43	C56	Яичник	4114	41,9	6839	44,4	6,2
44	C58	Плацента	28	78,6	27	92,6	17,8
45	C60	Половой член	143	58,7	296	49,3	-16,0
46	C61	Предстательная железа	3464	42,4	13897	57,4	35,3
47	C62	Яичко	507	69,4	763	74,3	7,0
48	C64	Почка	5209	53,8	10118	59,5	10,6
49	C67	Мочевой пузырь	4019	47,7	6925	50,6	6,0
50	C69	Глаз и его придаточный аппарат	326	65,6	555	65,2	-0,6
51	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	1731	36,5	3794	28,4	-22,1
52	C70	Мозговые оболочки	33	59,9	132	36,4	-39,2
53	C71	Головной мозг	1617	33,9	3558	27,2	-19,8
54	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	81	53,0	104	53,7	1,3
55	C73	Щитовидная железа	2287	81,3	5452	89,9	10,6
56	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1374	74,8	1634	77,1	3,0
57	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	4480	49,7	7439	55,6	11,9
58	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	8035	49,5	12854	54,9	11,0
59	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	133	55,9	487	65,3	16,8
60	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	1155	40,1	2010	52,8	31,6
61	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	47	50,9	209	40,7	-20,1
62	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	681	31,9	1380	53,0	66,1
63	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	15	62,9	82	55,5	-11,8
64	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	805	30,8	1585	38,3	24,3
65	C91-95	Лейкозы	3555	49,1	5415	53,9	9,8
66	C91	Лимфоидный лейкоз	2095	55,9	2807	58,8	5,2
67	C92	Миелоидный лейкоз	1141	43,6	2232	49,6	13,7
68	C93	Монокитарный лейкоз	71	21,1	73	23,1	9,5
69	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	54	42,4	154	81,8	93,0
70	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	194	21,3	149	26,5	24,4
71	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	270	33,6	52	49,8	48,2

Таблица 3. Ранговое распределение пятилетней выживаемости больных ЗНО с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ) / Table 3. Rank distribution of five-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	2010-2014	
			Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival
1	C58	Плацента	27	92,6
2	C73	Щитовидная железа	5452	89,9
3	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	154	81,8
4	C44	Кожа (кроме меланомы)	24839	81,3
5	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1634	77,1
6	C62	Яичко	763	74,3
7	C50	Молочная железа	31150	68,7
8	C54	Тело матки	10179	67,3
9	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	487	65,3
10	C69	Глаз и его придаточный аппарат	555	65,2
11	C53	Шейка матки	7703	60,0
12	C64	Почка	10118	59,5
13	C91	Лимфоидный лейкоз	2807	58,8
14	C43	Меланома кожи	5511	58,6
15	C00	Губа	801	58,3
16	C61	Предстательная железа	13897	57,4
17	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	7439	55,6
18	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	82	55,5
19	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	12854	54,9
20	C91-95	Лейкозы	5415	53,9
21	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	104	53,7
22	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	1380	53,0
23	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	2010	52,8
24	C07	Околоушная слюнная железа	446	52,0
25	C67	Мочевой пузырь	6925	50,6
26	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	52	49,8
27	C07,08	Большие слюнные железы	615	49,6
28	C92	Миелоидный лейкоз	2232	49,6
29	C60	Половой член	296	49,3
30	C00-96	Все злокачественные новообразования	252855	47,1
31	C52	Влагалище	248	46,0
32	C21	Анус и анальный канал	502	45,2
33	C30	Полость носа и среднее ухо	170	44,7
34	C56	Яичник	6839	44,4
35	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	322	44,1
36	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	169	43,2
37	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	209	40,7
38	C18	Ободочная кишка	18928	39,7
39	C32	Гортань	2913	38,6
40	C51	Вульва	976	38,4
41	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмноклеточные новообразования	1585	38,3

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	2010-2014	
			Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival
42	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	13892	37,4
43	C40,41	Кости и суставные хрящи	728	37,4
44	C20	Прямая кишка	10609	37,3
45	C70	Мозговые оболочки	132	36,4
46	C19	Ректосигмоидное соединение	2781	36,3
47	C11	Носоглотка	220	35,5
48	C17	Тонкий кишечник	553	35,3
49	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	468	32,1
50	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	406	32,0
51	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	3794	28,4
52	C71	Головной мозг	3558	27,2
53	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	149	26,5
54	C02	Другие и неуточненные части языка	1072	25,4
55	C31	Придаточные пазухи	298	24,8
56	C01,02	Язык	1548	24,2
57	C93	Моноцитарный лейкоз	73	23,1
58	C01	Основание языка	476	21,6
59	C16	Желудок	19229	20,7
60	C10	Ротоглотка	953	19,6
61	C33	Трахея	79	19,0
62	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	789	15,5
63	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	23059	14,8
64	C34	Бронхи и легкое	22980	14,8
65	C12,13	Гортаноглотка	1026	14,6
66	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1551	13,8
67	C13	Нижняя часть глотки	929	12,4
68	C23	Желчный пузырь	762	10,4
69	C15	Пищевод	4244	9,2
70	C22	Печень и внутрипеченочные желчные протоки	2468	7,4
71	C25	Поджелудочная железа	7056	6,4

Таблица 4. Ранговое распределение прироста пятилетней выживаемости больных ЗНО в СЗФО РФ по всем локализациям (БД ПРР СЗФО РФ) / Table 4. Rank distribution of the increase in five-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		2010-2014		Прирост/убыль / Increase / decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	
1	C33	Трахея	265	8,7	79	19,0	118,4
2	C94	Другой лейкоз уточненного клеточного типа	54	42,4	154	81,8	93,0
3	C21	Анус и анальный канал	368	25,0	502	45,2	80,8
4	C85	Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	681	31,9	1380	53,0	66,1
5	C24	Другие и неуточненные части желчевыводящих путей	536	10,1	789	15,5	53,5
6	C96	Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей	270	33,6	52	49,8	48,2
7	C17	Тонкий кишечник	235	25,1	553	35,3	40,5

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2010-2014		Прирост/убыль / Increase / decrease
			Абсолютное число / Abs. по	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	Абсолютное число / Abs. по	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	
8	C61	Предстательная железа	3464	42,4	13897	57,4	35,3
9	C01	Основание языка	468	16,1	476	21,6	34,2
10	C83	Диффузная неходжкинская лимфома	1155	40,1	2010	52,8	31,6
11	C52	Влагалище	307	35,5	248	46,0	29,5
12	C95	Лейкоз неуточненного клеточного типа	194	21,3	149	26,5	24,4
13	C90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования	805	30,8	1585	38,3	24,3
14	C02	Другие и неуточненные части языка	539	21,1	1072	25,4	20,4
15	C19	Ректосигмоидное соединение	1428	30,6	2781	36,3	18,6
16	C58	Плацента	28	78,6	27	92,6	17,8
17	C23,24	Желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки	1240	11,8	1551	13,8	17,2
18	C82	Фоликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	133	55,9	487	65,3	16,8
19	C01,02	Язык	1007	20,8	1548	24,2	16,7
20	C12,13	Гортаноглотка	670	12,7	1026	14,6	15,2
21	C92	Миелоидный лейкоз	1141	43,6	2232	49,6	13,7
22	C81-85, 88, 90, 96	Злокачественные лимфомы	4480	49,7	7439	55,6	11,9
23	C81-96	Лимфатическая и кроветворная ткань	8035	49,5	12854	54,9	11,0
24	C64	Почка	5209	53,8	10118	59,5	10,6
25	C73	Щитовидная железа	2287	81,3	5452	89,9	10,6
26	C00-96	Все злокачественные новообразования	154132	42,9	252855	47,1	9,8
27	C91-95	Лейкозы	3555	49,1	5415	53,9	9,8
28	C93	Моноцитарный лейкоз	71	21,1	73	23,1	9,5
29	C10	Ротоглотка	384	18,0	953	19,6	9,2
30	C11	Носоглотка	197	33,0	220	35,5	7,5
31	C62	Яичко	507	69,4	763	74,3	7,0
32	C43	Меланома кожи	2660	54,9	5511	58,6	6,7
33	C50	Молочная железа	19600	64,6	31150	68,7	6,2
34	C56	Яичник	4114	41,9	6839	44,4	6,2
35	C67	Мочевой пузырь	4019	47,7	6925	50,6	6,0
36	C41	Кости и суставные хрящи других и неуточненных локализаций	374	30,4	406	32,0	5,3
37	C91	Лимфоидный лейкоз	2095	55,9	2807	58,8	5,2
38	C18	Ободочная кишка	11257	37,9	18928	39,7	4,9
39	C19-21	Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	8184	36,0	13892	37,4	3,8
40	C08	Другие и неуточненные большие слюнные железы	117	41,7	169	43,2	3,6
41	C20	Прямая кишка	6388	36,1	10609	37,3	3,3
42	C81	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	1374	74,8	1634	77,1	3,0
43	C53	Шейка матки	4230	58,9	7703	60,0	1,8
44	C13	Нижняя часть глотки	666	12,2	929	12,4	1,6
45	C72	Спинальный мозг, черепные нервы и другие отделы ЦНС	81	53,0	104	53,7	1,3
46	C32	Гортань	2378	38,4	2913	38,6	0,5
47	C69	Глаз и его придаточный аппарат	326	65,6	555	65,2	-0,6
48	C54	Тело матки	5794	68,2	10179	67,3	-1,2

№ п/п	Код по МКБ-10 / ICD-10	Локализация / Localization	1995-1999		2010-2014		Прирост/убыль / Increase / decrease
			Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	Абсолютное число / Abs. no	Пятилетняя выживаемость / five-year survival	
49	C22	Печень и внутривенные желчные протоки	1573	7,6	2468	7,4	-3,3
50	C23	Желчный пузырь	704	10,9	762	10,4	-4,6
51	C44	Кожа (кроме меланомы)	11476	85,4	24839	81,3	-4,8
52	C07	Околоушная слюнная железа	345	54,8	446	52,0	-5,1
53	C07,08	Большие слюнные железы	462	52,6	615	49,6	-5,7
54	C34	Бронхи и легкое	17424	16,1	22980	14,8	-8,1
55	C31	Придаточные пазухи	155	27,3	298	24,8	-9,2
56	C40	Кости и суставные хрящи конечностей	307	48,9	322	44,1	-9,8
57	C30	Полость носа и среднее ухо	144	49,6	170	44,7	-9,9
58	C40,41	Кости и суставные хрящи	681	41,7	728	37,4	-10,4
59	C88	Злокачественные иммунопролиферативные болезни	15	62,9	82	55,5	-11,8
60	C15	Пищевод	3046	10,7	4244	9,2	-14,1
61	C16	Желудок	16990	24,5	19229	20,7	-15,6
62	C60	Половой член	143	58,7	296	49,3	-16,0
63	C51	Вульва	550	46,2	976	38,4	-16,8
64	C33,34	Трахея, бронхи, легкое	17689	18,2	23059	14,8	-18,3
65	C30,31	Полость носа, среднее ухо, придаточные пазухи	299	39,5	468	32,1	-18,8
66	C00	Губа	1029	72,0	801	58,3	-19,0
67	C71	Головной мозг	1617	33,9	3558	27,2	-19,8
68	C84	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	47	50,9	209	40,7	-20,1
69	C70-72	Головной мозг и другие отделы ЦНС	1731	36,5	3794	28,4	-22,1
70	C25	Поджелудочная железа	4016	9,6	7056	6,4	-33,6
71	C70	Мозговые оболочки	33	59,9	132	36,4	-39,2

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

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость). Под ред. А.М. Беляева. СПб.: Ладога. 2015:296 [Merabishvili VM. Rate of malignant neoplasms in st. petersburg (analysis of database of oncological cases according to international standards: morbidity, mortality, and survival rate), Belyaev, AM, ed., St. Petersburg:Ladoga. 2015:296 (In Russ.)].
2. 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 North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Belyaev AM, Shcherbakov AM, eds. Express-information. Fifth Issue. St.Petersburg: T8 Publishing technologies. 2020:236 (In Russ.)].
3. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon. 2014.
4. Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC CancerBase No. 14. Lyon. 2018.
5. Capocaccia R, Gavin A, Hakulinen T, et al. Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EUROCARE-4 study. Eur J Cancer. 2009;45.
6. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1999.
7. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. EUROCARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94. Ann Oncol. 2003;14(Suppl. 5):1-155.

8. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, et al. Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE Study. IARC Scientific Publication No. 132. 1995.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23–34. doi:10.1016/s1470-2045(13)70546-1.
10. Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. *J. Chron. Dis.* 1960;11(6):632–45. doi:10.1016/0021-9681(60)90062-x.
11. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47. doi:10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
12. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chronic Dis.* 1977;30(7):431–43. doi:10.1016/0021-9681(77)90036-4.
13. Merabishvili VM, Belyaev AM. Stages of the objective assessment system development for the activities of the oncological service in Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (morbidity, mortality, index accuracy, annual mortality, median survival, observed and relative survival of patients with malignant tumors). Part II. *Pharmacy Formulas* (3-1). 2021; 56-65. doi:10.17816/phf59079.
14. Minicozzi P, Otter R, Primić-akelj M, Francisci S, et al. Survival of cancer patients in Europe, 1999–2007: the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;(51):2099–68.
15. Parkin DM, Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. *Analysis of survival.* IARC Sci Publ. 1991;(95):159–76.
16. 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. L. 1989:608–632 (In Russ.)].
17. 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.* L. 1982:24 (In Russ.)].
18. 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, Egorov SN. The method of processing the database of cancer patients (survival rate). *Methodological recommendations* (97/85). М. 1997:23 (In Russ.)].
19. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. *Выпуск второй. Часть I.* СПб.: КОСТА. 2011:330 [Merabishvili VM. Survival of cancer patients. Part I. St. Petersburg: KOSTA. 2011:330 (In Russ.)].
20. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. *Выпуск второй. Часть II.* СПб.: КОСТА. 2011:408 [Merabishvili VM. Survival of cancer patients. Part II. St. Petersburg: KOSTA. 2011:408 (In Russ.)].
21. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ООО «Фирма КОСТА». 2006:440 [Merabishvili VM. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA LLC. 2006:440 (In Russ.)].
22. 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). *Voprosy Onkologii.* 2017;63(3):394–405 (In Russ.)].
23. 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. *Voprosy Onkologii.* 1982;(8):10–13 (In Russ.)].
24. 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 calculating survival rates. *Malignant tumors in Russia in 2003 (morbidity and mortality).* Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV, eds. М. 2005:246–54 (In Russ.)].
25. 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: [DSc dissertation]. 1991:311 (In Russ.)].
26. Яковлев А.Ю., Кадырова И.О., Цибульский В.М., Ржонницкая Л.П. Автоматизированный непараметрический анализ данных о выживаемости онкологических больных. Л. 1985:10 [Yakovlev AYu, Kadyrova IO, Tsibulsky VM, Rzhonsnitskaya LP. Automated nonparametric analysis of data on the survival of cancer patients. L. 1985:10 (In Russ.)].
27. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [State of oncological care for the population of Russia in 2021. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, eds. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 19.12.2022

Прошла рецензирование 02.02.2023

Принята в печать 16.02.2023

V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev

The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia.

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

Introduction. The five-year survival rate of patients with malignant neoplasms is a leading criterion for evaluating the performance of oncology services. In this study, an analysis

of the five-year survival rate of patients with malignant neoplasms is presented for all three-digit categories of the ICD-10, in addition to previously published data on one-year survival rates and ranked distribution of one-year mortality across all tumor sites.

Materials and methods. The present study is founded on a verified database of the Population Cancer Registry (DB PCR), encompassing 1,150,000 observations within the Northwestern Federal District. The relative survival indicator was calculated in accordance with the Eurocare program recommendations. A retrospective analysis was conducted on two cohorts of patients diagnosed with malignant neoplasms between 1995–1999 and 2010–2014, respectively.

Results. The study found an increase in the five-year survival rate of patients with malignant neoplasms from 42.9 % to 47.1 %, representing an improvement of 9.8 %. The relative survival rate varied by 5–7 % during different observation periods. The increase in the five-year survival rate of patients with malignant neoplasms occurred for many tumor sites and systemic neoplasms of the lymphatic and hematopoietic tissues, but to a significantly lesser extent compared to the one-year survival rate. Among 20 tumor sites, the five-year

survival rate of patients with malignant neoplasms decreased, primarily for tumors of the brain, pancreas, esophagus, stomach, lungs, and some others.

Conclusion. The conducted population study on a large, verified material of the database of the PCR of the Northwestern Federal District of Russia showed the overall effectiveness of the anti-cancer measures carried out, as evidenced by the increase in the five-year observed and relative survival rates of patients. For some tumor sites with a high lethality rate, there was no increase in the five-year survival rates. We must pay attention to the fact that it is unacceptable to classify accumulated cohorts of patients with malignant neoplasms, who have been under observation for five or more years, as five-year survivors.

Keywords: observed, relative survival; malignant neoplasms; one-year survival; five-year survival; tumor sites; Northwestern Federal District of Russia

For citation: Merabishvili VM, Belyaev AM. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):227–237. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237

Сведения об авторах

**Мерабишвили Вахтанг Михайлович*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., заведующий научной лабораторией онкологической статистики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 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, чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, улица Ленинградская, дом 68; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

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

Belyaev Alexey Mikhailovich, DSc (Med.), Prof., Honored Doctor of Russia, Corresponding Member of the RAS, Director of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St.-Petersburg, 174644; Head of the Department of Oncology at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the MoHealth of Russia, 41 Kirpichnaya Street, Saint Petersburg, 191015, Russia.



*Р.В. Журиков, Л.П. Коваленко, С.В. Алексеева, С.В. Никитин,
А.Д. Дурнев*

Влияние производных 5-оксипиримидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Введение. Совместное применение цитостатиков с лекарственными препаратами из других групп является перспективным методом снижения гематотоксичности.

Цель. Оценить влияние производных 5-оксипиримидина и гемцитабина, а также их комбинаций на торможение роста опухоли, выживаемость и гематологические показатели животных с аденокарциномой Ca755.

Материалы и методы. Мыши линии C57BL после инокуляции аденокарциномы Ca755 получали СНК-411, СНК-578, гемцитабин или их комбинации со 2-го по 15-ый день развития опухоли. На 9, 16 и 21 день развития опухоли измеряли объем и рассчитывали торможение роста опухоли. На 22-ой день половину животных отсадили для исследования выживаемости, вторую половину животных вывели из эксперимента и взяли кровь для анализа.

Результаты. В экспериментальных группах активного контроля и при введении СНК-411, СНК-578 и гемцитабина отмечено снижение содержания гемоглобина и эритроцитов по сравнению с интактным контролем. Введение производных 5-оксипиримидина совместно с гемцитабином препятствовало угнетению кроветворения. Различия содержания тромбоцитов не выходили за пределы референсных значений. В межгрупповых показателях лейкоцитарной формулы не было выявлено значимых различий. Через 7 дней после 14-ти дневного введения СНК-411 торможение роста опухоли (ТРО) составило 45 %, у СНК-578 ТРО составило 53 %, введение гемцитабина вызывало торможение роста опухоли на 61 %. При курсовом введении СНК-411 совместно с двукратным введением гемцитабина ТРО составило 79 %. Совместное введение СНК-578 с гемцитабином вызывало торможение роста опухоли на 80 %. Увеличение продолжитель-

ности жизни (УПЖ) при введении гемцитабина составило 44 %, при введении СНК-411 — 18 %, при введении СНК-578 — 21 %. Совместное введение гемцитабина с СНК-411 вызывало увеличение продолжительности жизни на 62 %, сочетание введения СНК-578 с гемцитабином — на 71 %.

Заключение. Комбинация гемцитабина с производными 5-оксипиримидина позволила получить выраженный противоопухолевый эффект без проявлений гематотоксичности.

Ключевые слова: гемцитабин; гематотоксичность; 5-оксипиримидины; аденокарцинома Ca755

Для цитирования: Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В., Никитин С.В., Дурнев А.Д. Влияние производных 5-оксипиримидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755. Вопросы онкологии. 2023;69(2):238-245. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-238-245

Введение

Цитостатические препараты, оказывают влияние не только на клетки опухоли, но и на активно пролиферирующие ткани организма. Воздействие цитостатиков на костный мозг приводит к развитию гематотоксических побочных эффектов, таких как анемия, тромбоцитопения и лейкопения. Данные осложнения нередко приводят к нарушению режима лечения с уменьшением дозы препаратов, отсрочкой очередного курса лечения или к его прерыванию [1]. Среди солидных опухолей самая высокая частота анемии зарегистрирована среди опухолей легких и молочной железы [2].

Одним из подходов к повышению эффективности классической цитостатической терапии

злокачественных новообразований является применение комбинаций цитостатиков с лекарственными средствами других фармакологических групп, направленное на усиление противоопухолевого действия и снижение числа побочных эффектов [3].

В наших предыдущих исследованиях на экспериментальных моделях эпидермоидной карциномы легкого Lewis и меланомы B-16 было показано, что производные 5-оксипиримидина СНК-411 и СНК-578 обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, а также противоопухолевым и антиметастатическим действием [4–6]. Большинство производных пиримидина являются малотоксичными соединениями, обладают адаптогенными свойствами и антиоксидантной активностью, стимулируют клеточный и белковый обмен, ускоряют дифференцировку клеток [7].

В настоящей работе для совместного введения с производными 5-оксипиримидина животным с аденокарциномой Ca-755 был выбран гемцитабин — антиметаболит группы аналогов пиримидина (2'-дезоксидифторцитидин монохлорид), который вошел в первую линию противоопухолевой терапии и успешно применяется в клинической практике при лечении многих видов злокачественных новообразований [8]. При терапии диссеминированной аденокарциномы молочной железы человека он может применяться в режиме монотерапии, в частности, введение гемцитабина пациенткам с раком молочной железы в дозе 1250 мг/м² в течение 1 нед. после самого первого введения гемцитабина вызывало миелотоксичность у всех пациентов, что приводило к прекращению терапии [9].

Целью настоящей работы является сравнительная оценка эффективности противоопухолевого действия субтерапевтической дозы гемцитабина и его комбинаций с курсовым введением СНК-411 и СНК-578, оценка количественного состава эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного звеньев периферической крови животных-опухоленосителей при применении гемцитабина и указанных комбинаций, а также их влияние на выживаемость самок мышей C57BL/6 с аденокарциномой молочной железы Ca755.

Материалы и методы

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезированы производные 5-оксипиримидина: СНК-411 [2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин, патент RU2518889 C2 (Bull. № 16, 10.06.2014, ФИПС, Москва)] и хорошо растворимый в воде СНК-578 [хлоргидрат 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина — патент RU 2686672 C1 (Bull. № 13, 30.04. 2019, ФИПС, Москва)].

СНК-411 и СНК-578 использованы в настоящей работе в виде фармацевтической субстанции. В качестве позитивного контроля и препарата для изучения совместного действия с производными 5-оксипиримидина применяли гемцитабин (Гемцитар, Биокад, Россия).

Работа выполнена на 130 самках мышей линии C57BL/6, полученных из филиала «Столбовая» ФГБНУ «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животных содержали в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» при 12-часовом световом режиме на стандартном сбалансированном брикетированном корме со свободным доступом к пище и воде при естественном освещении и температуре воздуха 20–21 °С. Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях) и правилами работы с животными, утвержденными этической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

В опытах на мышках линии C57BL/6 изучено влияние производных 5-оксипиримидина и гемцитабина на торможение роста опухоли и увеличение продолжительности жизни животных, которым имплантировали аденокарциному молочной железы Ca755. Штаммы опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы Ca755 получены из банка опухолевых материалов НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Взвесь опухолевых клеток (50 мг в 0,5 мл раствора Хэнкса на мышь) аденокарциномы Ca755 имплантировали животному подкожно в область подмышечной впадины. Стандартная перевивочная доза составляла не менее 5×10^6 клеток/мышь. День подкожной перевивки клеток опухолевого штамма считали нулевым днем развития опухоли.

Гемцитабин (Гемцитар, Биокад, Россия), лиофилизат растворяли в изотоническом растворе натрия хлорида и вводили внутрибрюшинно (в/б) в дозе 100 мг/кг на 2-ой день развития опухоли и в дозе 50 мг/кг — на 9-й день развития опухоли. Суммарная доза в 150 мг/кг гемцитабина является субтерапевтической, её выбрали с целью лимитирования гематотоксического действия. СНК-411 разводили в 1 % растворе крахмала и вводили в/б в дозе 25 мг/кг. СНК-578 разводили в дистиллированной воде и вводили в/б в дозе 10 мг/кг. Оба соединения вводили с 2-го по 15-ый день развития опухоли.

В экспериментальных группах было по 20 животных, группа интактного контроля включала 10 животных. В исследование вовлечены животные в семи группах:

- 1) группа интактных животных (интактный контроль);
- 2) группы активного контроля с аденокарциномой Ca755: животные, не получавшие лекарственную терапию; 10 самкам мышей C57BL/6 с аденокарциномой Ca755 вводили 0,2 мл 1 % раствора крахмала в/б в течение 14 дней, 10 животным с аденокарциномой Ca755 14 дней в/б вводили 0,2 мл дистиллированной воды;
- 3) группа животных с аденокарциномой Ca755, которым вводили в/б в течение 14 дней СНК-411 в дозе 25 мг/кг;
- 4) группа животных с аденокарциномой Ca755, которым вводили в/б в течение 14 дней СНК-411 в дозе 25 мг/кг + гемцитабин в/б, двукратно на 2-й и 9-й дни развития опухоли (суммарная доза 150 мг/кг);

5) группа животных с аденокарциномой Ca755, которым вводили в/б в течение 14 дней СНК-578 в дозе 10 мг/кг;

6) группа животных с аденокарциномой Ca755, которым вводили в/б в течение 14 дней СНК-578 в дозе 10 мг/кг + гемцитабин в/б, двукратно на 2-й и 9-й дни развития опухоли (суммарная доза 150 мг/кг);

7) группа животных с аденокарциномой Ca755, которым вводили в/б гемцитабин, двукратно на 2-й и 9-й дни развития опухоли (суммарная доза 150 мг/кг).

В опытных группах и в группе активного контроля на 9, 16 и 21 день развития опухоли инженерным микрометром измеряли объем опухоли в трех измерениях и определяли торможение роста опухоли (ТРО) по сравнению с активным контролем. Торможение роста опухоли в процентах (ТРО, %) вычисляли по формуле: $\text{ТРО \%} = [(V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}}] \times 100 \%$, где $V_{\text{контроля}}$ — средний объем опухоли в группе активного контроля (мм^3), $V_{\text{опыта}}$ — средний объем опухолей в опытной группе, (мм^3). Согласно методическим рекомендациям, минимальные критерии противоопухолевой активности — ТРО $\geq 70 \%$.

На 22 день опыта оставили на выживание по 10 животных в каждой группе, чтобы оценить действие терапии на увеличение средней продолжительности жизни (УПЖ). УПЖ вычисляли по формуле: $\text{УПЖ, \%} = [(СПЖ_{\text{опыта}} - СПЖ_{\text{контроля}}) / СПЖ_{\text{контроля}}] \times 100 \%$, где СПЖ — средняя продолжительность жизни в днях. Согласно методическим рекомендациям, минимальным критерием УПЖ животных с солидными опухолями является УПЖ не менее, чем на 50 %.

Для изучения влияния производных 5-оксипириимидина и гемцитабина на гематологические показатели крови на 22-ой день у 10 животных интактного контроля и 60 животных из 2–7 экспериментальных групп брали кровь путем декапитации. Подсчет форменных элементов крови и гемоглобина у мышей проводили на автоматическом гематологическом анализаторе ВС-2800 («MINDRAY», Китай). Соотношение различных видов лейкоцитов (окраска мазков крови по Романовскому) было проанализировано на компьютеризированной микроскопической системе МЕКОС-Ц2 (Мекос, Россия), микроскоп «Nikon Eclipse E200» (Nikon, Япония). Для стандартизации процесса приготовления мазков крови использовали автоматическое устройство для приготовления мазков крови V-SAMPLER (Vision, Австрия). Препараты крови фиксировали и окрашивали автоматически на приборе-автомате ЭМКОСТЕЙНЕР-АВТО АФОМК8-В-01 (ЭМКО, Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 12. Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро-Уилка. Все регистрируемые характеристики животных представлены в табл. в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), либо медианы и квартилей $Me (Q1-Q3)$. Для проверки гипотезы об однородности групп исследования с нормальным распределением в исследуемой популяции проводили тестирование отсутствия различий между группами при помощи t-критерия Стьюдента. В случае распределения, отличающегося от нормального, для сравнения показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценку гомогенности дисперсий проводили по тесту Левена. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Майера, для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости использовался F-критерий Кокса. Результаты считались статистически достоверными, если значение p было меньше или равным 0,05.

Результаты

Показатели крови, объема опухоли и выживаемости у мышей подгрупп активного контроля, которым вводили 1 % раствор крахмала или дистиллированную воду, не имели статистически достоверных отличий. Поэтому сравнение данных у животных опытных групп, которым вводили производные 5-оксипириимидина и гемцитабин, проводилось с суммарными показателями общего активного контроля. В результате проведенных исследований было установлено, что у мышей, которым вводили СНК-411 и СНК-578 (3 и 5 группа), показатели гемоглобина и эритроцитов не имели значимых различий по сравнению с группой активного контроля и были ниже показателей, полученных в группе интактного контроля ($p < 0,05$) (табл. 1). У мышей 7 группы после двукратного введения гемцитабина в суммарной дозе 100 мг/кг + 50 мг/кг содержание гемоглобина было ниже на 25 % и эритроцитов на 32 % показателей в группе интактного контроля и в 6 группе (СНК-578 + гемцитабин). В крови мышей, которым вводили СНК-411 и СНК-578 в сочетании с гемцитабином (группы 5 и 6), содержание гемоглобина и эритроцитов значимо не отличалось от уровня интактного контроля. В группе совместного введения СНК-411 с гемцитабином содержание гемоглобина было на 62 %, а количество эритроцитов — на 78 % выше, чем в группе активного контроля. В группе совместного введения СНК-578 с гемцитабином содержание гемоглобина было выше на 69 %, а количество эритроцитов — на 86 % по сравнению с активным контролем. Выявленные групповые различия содержания тромбоцитов не выходили за пределы референсных значений. Значимые различия в содержании лейкоцитов выявлены только между первой и второй контрольными группами ($p < 0,05$). В остальных группах, несмотря на выраженный лейкоцитоз, пределы колебаний данного показателя были столь велики, что при статистической обработке не представлялось возможности определить значимость различий. Во всех экспериментальных группах в лейкограмме отмечено различие с контрольной группой: число палочко- и сегментоядерных нейтрофилов было выше контрольного показателя в среднем в 3–4 раза, моноцитов больше на 57–130 % и, соответственно, количество лимфоцитов было, в среднем, в 2–3 раза ниже, чем в группе контроля. Следует отметить, что нейтрофилия и лимфопения отмечены во всех группах, за исключением 4-ой группы, у которой показатели лейкоцитарной формулы (кроме моноцитов) находились в референсных интервалах для данного вида животных. Моноцитоз регистрировали с 3 по 7 группы. Значимые различия с активным контролем наблюдались в 4 группе (СНК-411 25 мг/кг

+ гемцитабин 150 мг/кг) и 7 группе (гемцитабин 150 мг/кг), в которых содержание лимфоцитов и моноцитов было выше данных активного контроля, а число сегментоядерных нейтрофилов, соответственно, ниже.

Таким образом, курсовое введение производных 5-оксипиримидина вместе с двукратным введением гемцитабина (группы 4 и 6) препятствовало угнетению кроветворения и развитию анемии у мышей с аденокарциномой Ca755 по сравнению с группой активного контроля и оказывало протективное действие на показатели эритропоза. Полученные результаты согласуются с данными о положительном влиянии производных пиримидина и 3-гидроксипиридина ксимедона и мексидола, и их липосомальных форм на выраженность анемии у крыс с карциномой Walker-256, вызванной введением доксорубицина и паклитаксела, а также доксорубицина и циклофосфида [10, 11].

Через 7 дней после 14-ти дневного введения СНК-411 в дозе 25 мг/кг мышам с аденокарциномой Ca755 ТРО составило 45 % (p = 0,21), при введении СНК-578 в дозе 10 мг/кг ТРО составляло 53 % (p = 0,07). Введение гемцитабина на 2 и 9 день опыта в суммарной дозе 150 мг/кг вызывало ТРО на 61 % (p = 0,02). При совместном введении СНК-411 с гемцитабином определено ТРО на 79 % (p = 0,001). При курсовом введении СНК-578 совместно с двукратным введением гемцитабина через 7 дней после окончания введения препаратов ТРО составило 80 % (p = 0,001) (табл. 2). Таким образом, введение комбинации гемцитабина с производными 5-оксипиримидина оказывало противоопухолевый эффект, соответствующий критериям эффективности. Необходимо также отметить, что при введении гемцитабина животные были вялыми и малоподвижными, совместное введение гемцитабина и производных 5-оксипиримидина значительно улучшало их состояние.

Таблица 1. Оценка 14-ти дневного введения СНК-411 и СНК-578 отдельно и совместно с двукратным введением гемцитабина на показатели периферической крови самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Группа/ показатель	1 группа интактный контроль	2 группа активный контроль	3 группа СНК-411 25 мг/кг	4 группа СНК-411 25 мг/кг + гемцитабин 150 мг/кг	5 группа СНК-578 10 мг/кг	6 группа СНК-578 10 мг/кг + гемцитабин 150 мг/кг	7 группа гемцитабин 150 мг/кг	
Гемоглобин г/л HGB	120,0 117,0;135	66,0 ₁ 61,0;75,0	79,0 _{1,4,6} 63,0;88,0	107,0 _{2,3,5} 98,0;115,0	69,0 _{1,4,6} 63,0;77,0	112,0 _{2,3,5,7} 94,0;129,0	89,0 _{1,2,6} 78,0;103,0	
Эритроцит млн. RBC	9,30 8,84;9,38	4,43 ₁ 4,27;5,43	5,40 _{1,4,6} 5,03;5,68	7,90 _{2,3,5} 7,22;8,97	5,10 _{1,4,6} 4,67;5,79	8,24 _{2,3,5,7} 7,24;8,97	6,31 _{1,2,6} 5,64;7,35	
Гематокрит% HCT	39,0 35,0;40,0	21,0 ₁ 19,0;23,0	22,0 _{1,4,6} 21,0;24,0	33,0 _{2,3,5} 32,0;39,0	22,0 _{1,4,6} 20,0;24,0	37,0 _{2,3,5} 30,0;38,0	28,0 _{1,2,6} 25,0;33,0	
Тромбоциты тыс. PLT	712 556;882	490 361;512	444 _{4,6,7} 320;525	1050 _{2,3,5} 857;1107	507 _{4,6,7} 314,0;538	791 _{2,3,5} 711;1097	762 _{2,3,5} 678;996	
Лейкоциты, тыс. WBC	15,9 13,8;26,0	26,0 ₁ 24,0;29,9	45,9 15,3;118,3	29,7 13,8;32,1	23,5 19,6;68,6	24,6 22,1;26,7	26,8 25,5;36,0	
ЛЕЙКОГРАММА	П	0,0 0,0;0,0	3,0 ₁ 2,0;3,5	4,0 ₁ 3,0;6,0	1,5 ₁ 1,0;4,0	3,0 ₁ 2,0;6,0	3,0 ₁ 1,0;4,0	2,0 ₁ 1,0;3,0
	С	13,0 9,0;14,0	52,0 ₁ 45,0;58,0	52,0 _{1,4,6,7} 48,0;56,0	21,0 _{1,2,3,5,6} 18,0;29,0	47,0 _{1,4} 35,0;61,0	39,0 _{1,3,4} 38,0;50,0	34,0 _{1,2,3} 31,0;38,0
	Э	1,0 0,0;4,0	1,5 0,0;2,0	0,5 0,0;1,0	0,5 0,0;2,0	0,0 0,0;1,0	2,0 1,0;4,0	2,0 0,0;4,0
	Б	0,0 0,0;1,0	0,0 0,0;1,0	0,0 0,0;0,0	0,0 0,0;0,0	0,0 0,0;1,0	0,0 0,0;0,0	0,0 0,0;0,0
	М	6,0 5,0;6,0	4,0 3,0;4,5	11,0 ₁ 8,0;20,0	9,5 _{1,2} 8,0;14,0	14,0 ₁ 9,0;24,0	10,0 _{1,2} 6,0;14,0	10,0 _{1,2} 7,0;10,0
	Л	81,0 76,0;83,0	35,5 ₁ 33,0;45,5	30,0 _{1,4,6,7} 21,0;38,0	65,5 _{1,2,3,5} 58,0;71,0	33,0 _{1,4,7} 22,0;43,0	43,0 _{1,3} 37,0;51,0	51,0 _{1,2,3,5} 45,0;56,0

Примечание: n — количество животных в группе; 1-7 — p < 0,05 по критерию Манна-Уитни по сравнению с группой под указанным номером

Таблица 2. Оценка 14-ти дневного введения СНК-411 и СНК-578 отдельно и совместно с двукратным введением гемцитабина на торможение роста опухоли самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Группы, n=10	Средний объем опухоли, мм			ТРО на 21 сут, %
	9-е сут	16-е сут	21-е сут	
Активный контроль	3958,7±461,9	12766,6±1376,1	18837,4±4220,5	-
СНК-411 25 мг/кг	2289,4±227,5	12694±972,1	10320,8±1322,9	45 %
СНК-411 25 мг/кг + Гемцитабин 150 мг/кг	142,7 ±51,4*	777,1±209,9*	3913,2±1050,4*	79 %
СНК-578 10 мг/кг	1603,4±172,3	7803,4±604,3	8827,4±2068,9	53 %
СНК-578 10 мг/кг +Гемцитабин 150 мг/кг	300 ±124,8*	1429,1±346,6*	3694,2±1094,1*	80 %
Гемцитабин (100 мг + 50 мг)	403±105,6*	2030±408,9*	7398,1±1752,6*	61 %

Примечание: n — количество животных в группе; ТРО — торможение роста опухоли; * — p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Тьюки.

УПЖ при введении гемцитабина составило 44 % ($p = 0,001$), введение СНК-411 вызывало УПЖ на 18 % ($p = 0,009$), при введении СНК-578 УПЖ составило 21 % ($p = 0,002$). При совместном курсовом введении СНК-411 с двукратным введением гемцитабина наблюдалось УПЖ на 62 % ($p = 0,003$), при введении СНК-578 и гемцитабина УПЖ составило 71 % ($p = 0,0001$) (табл. 3, рис. 1). Средняя продолжительность жизни животных при введении комбинации гемцитабина совместно СНК-578 достоверно была больше средней продолжительности жизни животных при монотерапии гемцитабином ($p = 0,04$). Таким образом, УПЖ при введении комбинации гемцитабина с производными 5-оксипиримидина соответствует критерию эффективности.

Таблица 3. Оценка 14-ти дневного введения СНК-411 и СНК-578 отдельно и совместно с двукратным введением гемцитабина на продолжительность жизни самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755

Группы, n=10	Средняя продолжительность жизни, сут	Увеличение продолжительности жизни, %
Активный контроль	17	
СНК-411	20*	17,65 %
СНК411+ Гемцитабин	27,5*	61,76 %
СНК-578	20,5*	20,59 %
СНК578 + Гемцитабин	29**	70,59 %
Гемцитабин	24,5*	44,12 %

Примечание: n — количество животных в группе; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой с опухолью, Cox's F-test; ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой гемцитабина, Cox's F-test

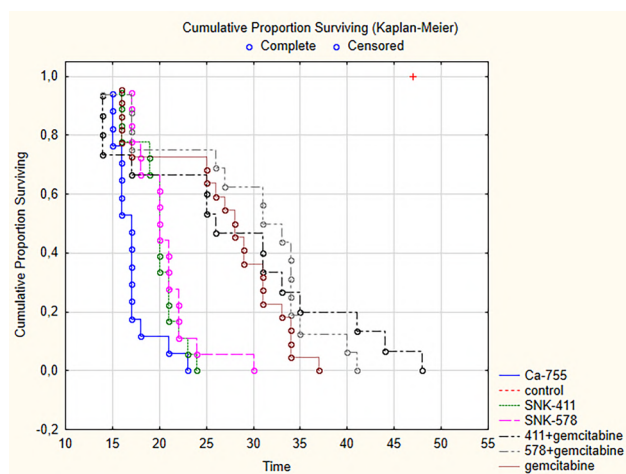


Рис. 1. Выживаемость мышей C57Bl/6 с Ca-755 по методу Каплана-Мейера. По оси абсцисс — время (дни); по оси ординат — кумулятивная доля выживших (%)

Обсуждение

Согласно полученным данным, курсовое введение СНК-411 и СНК-578 совместно с двукратным введением гемцитабина препятствовало угнетению кроветворения и развитию анемии

у мышей с аденокарциномой Ca755, что является одним из показателей поликомпонентного механизма противоопухолевого действия производных 5-оксипиримидина, в разной степени характерного для производных пиримидина. В частности, у крыс с карциномой Walker к концу эксперимента на 22 сут развивалась анемия с уменьшением содержания гемоглобина и эритроцитов. Полихимиотерапия доксорубицином и паклитакселом приводила к усилению анемии и снижению уровня гемоглобина и эритроцитов. Дополнительное введение препарата ксимедон (1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин) приводило к уменьшению выраженности анемии, концентрация гемоглобина и количество эритроцитов достоверно увеличилось на 18,5 % и 24 % соответственно, по сравнению с крысами, получавшими только доксорубицин и паклитаксел [10]. При введении СНК-411 с гемцитабином содержание гемоглобина повысилось на 62 %, а количество эритроцитов на 78 % по сравнению с показателями мышей группы активного контроля с аденокарциномой Ca-755. В группе совместного введения СНК-578 с гемцитабином содержание гемоглобина было повышено на 69 %, а количество эритроцитов — на 86 % по сравнению с активным контролем.

Анемия является независимым фактором, негативно влияющим на развитие злокачественного заболевания, выживаемость онкологических больных, увеличивая риск прогрессирования и ухудшая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии. Одним из проявлений миелотоксичности цитостатиков служит эритроцитопения с усилением анемии, часто обусловленной самим опухолевым процессом [8]. При злокачественных новообразованиях анемия выявляется у 40 % пациентов на момент постановки диагноза и примерно у половины пациентов, получающих химиотерапию [1]. При монотерапии гемцитабином рака молочной железы одним из основных видов побочного действия является миелосупрессия [9]. Анемия у онкобольных может развиваться не только вследствие побочных эффектов цитостатиков, но и из-за дефицита железа, дефицита витамина В12, хронической кровопотери, метастатического поражения костного мозга, а также хронического воспаления [12]. Установлено, что 25 % всех онкологических заболеваний возникает в связи с хроническим воспалением, что характеризуется высокой концентрацией проонкогенных цитокинов в микроокружении опухоли [13].

Воспалительное микроокружение опухоли представляет собой сложную сеть, состоящую из многочисленных типов клеток, цитокинов,

ферментов и сигнальных путей. Важнейшие компоненты воспаления, связанного с раком, участвуют в скоординированной системе, влияющей на развитие рака, исследование которой может пролить свет на разработку новых потенциальных противоопухолевых методов лечения [14].

Согласно проведенным нами ранее исследованиям [15–17], СНК-411 и СНК-578 обладают выраженным противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, направленным на нормализацию баланса Th1 и Th2 хелперных клеток и повышение содержания естественных киллеров (НК-клеток) и цитотоксических Т-лимфоцитов, на подавление концентрации провоспалительных и проонкогенных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, высокая концентрация которых в сыворотке крови онкобольных указывает на прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз для общей выживаемости [18, 19].

При развитии резистентности к препаратам 1-й линии химиотерапии, эффективное лечение онкобольных предполагает исследовать совместное использование разных групп препаратов. Полученные в данной работе данные о совместном введении малотоксичных СНК-411 и СНК-578 с гемцитабином и ранее с доксорубицином [4, 5] указывают на дальнейшую возможность клинического исследования их применения с цитостатиками при солидных опухолях. Возможно, что, как и в проведенных экспериментальных работах, применение данных соединений позволит улучшить качество и продолжительность жизни онкологических больных.

По результатам анализа данных, полученных в эксперименте, можно предположить, что продолжительность жизни самок мышей линии C57Bl/6 с аденокарциномой Ca755 была увеличена за счет более выраженного противоопухолевого эффекта комбинаций гемцитабина с СНК-411 и СНК-578 и нормализации гематологических показателей.

Заключение

Совместное двукратное введение гемцитабина в суммарной дозе 150 мг/кг с курсовым введением СНК-411 и СНК-578 в дозах 25 мг/кг и 10 мг/кг мышам с аденокарциномой Ca755 усиливает торможение роста опухоли, увеличивает продолжительность жизни животных-опухоленосителей и нормализует содержание эритроцитов и гемоглобина. Комбинация гемцитабина с производными 5-оксипиримидина позволила получить выраженный противоопухолевый эффект, соответствующий критериям эффективности, без проявлений гематотоксичности.

Вклад авторов

Журиков Р.В. — написание текста статьи, получение экспериментальных данных, анализ данных и их интерпретация;

Коваленко Л.П. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, предоставление материалов исследования, редактирование статьи;

Алексеева С.В. — получение данных для анализа, анализ данных и их интерпретация, редактирование статьи;

Никитин С.В. — получение данных для анализа, предоставление материалов исследования, редактирование статьи;

Дурнев А.Д. — анализ данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka E, et al. Anemia in cancer patients – Expert group recommendations. Revision 2020. *Oncol Clin Pract.* 2020;16(5):261-269. doi:10.5603/OCP.2020.0020.
2. Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals.* 2018;11(4):94-110. doi:10.3390/ph11040094.
3. Mokhtari RB, Homayouni TS, Baluch N, et al. Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget.* 2017;8(23):38022-38043 doi:10.18632/oncotarget.16723.
4. Коваленко Л.П., Никитин С.В., Сорокина А.В. и др. Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина на рост и метастазирование карциномы легкого lewis у мышей линии C57Bl/6. *Эксп. клин. фармакология.* 2020;83(6):24-27 [Kovalenko LP, Nikitin SV, Sorokina AV, et al. Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine on growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020;83(6):24-27 (In Russ.)]. doi:10.30906/0869-2092-2020-83-1-24-27.
5. Nikitin SV, Rebeke AG, Zhurikov RV, et al. Synthesis and antitumor and antimetastatic activity of 5-hydroxypyrimidine derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2019;53 (8):697-700. doi:10.1007/s11094-019-02065-1.
6. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В. Противоаллергенная и противовоспалительная активность производных 5-оксипиримидина (СНК-411 и СНК-578). *Эксп. клин. фармакология.* 2020;83(10):9-12 [Kovalenko LP, Korzhova KV, Nikitin SV. Antiallergenic and anti-inflammatory activity of 5-oxypyrimidine. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020;83(10):9-12 (In Russ.)]. doi:10.30906/0869-2092-2020-83-10-9-12.

7. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Е.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков. Обзоры по клин. фарм. и лек. терапии. 2013;11(4):3-43 [Studentsov EP, Ramsh SM, Kazurova EG, et al. Adaptogens and similar groups of drugs – 50 years of search. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2013;11(4):3-43 (In Russ.)]. doi:10.17816/RCF1143-43.
8. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х. и др. Эффективность низких доз гемцитабина в комбинации с цисплатином в лечение диссеминированного рака молочной железы с прогрессированием после применения антрациклинов, таксанов и капецитабина. Фарматека. 2012;(8):61-66 [Semiglazova TU, Gershanovich ML, Latipova DH, et al. Efficacy of low-dose gemcitabine in combination with cisplatin for therapy of disseminated mammary gland carcinoma with progression after combination of anthracyclines, taxans and capecitabine. Pharmateka. 2012;(8):61-66 (In Russ.)].
9. Locker GJ, Wenzel C, Schmidinger M, et al. Unexpected severe myelotoxicity of gemcitabine in pretreated breast cancer patients. Anticancer drugs. 2001;12(3):209-12. doi:10.1097/00001813-200103000-00006.
10. Масыгин В.А., Сипров А.В., Волкова Н.Д. и др. Сравнительная оценка гематопротекторной эффективности производных пиримидина и 3-гидроксипиридина при противоопухолевой химиотерапии в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2015;3 [Masyagin VA, Siprov AV, Volkova ND, et al. Comparative analysis of hematoprotective effects of 3-hydroxypyrimidine and pyrimidine derivatives for anticancer therapy in experiment. Contemporary Problems of Science And Education. 2015;3 (In Russ.)].
11. Соловьева М.А., Сипров А.В., Агеев В.П. и др. Влияние производных пиримидина и 3-гидроксипиридина в составе липосом на показатели эритропоэза при использовании липосомальных доxorубицина и циклофосфамида у крыс со злокачественным опухолевым процессом. Современные проблемы науки и образования. 2021;2 [Solovyeva MA, Siprov AV, Ageev VP, et al. The effect of pyrimidine and 3-hydroxypyridine derivatives in liposomes on erythropoiesis indicators in rats with malignant tumor process treated with liposomal doxorubicin and cyclophosphamide. Contemporary problems of science and education. 2021;2 (In Russ.)]. doi:10.17513/spno.30594.
12. Dicato M, Plawny L, Diedrich M. Anemia in cancer. Annals of oncology. 2010;7:vii167-vii172. doi:10.1093/annonc/mdq284.
13. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. Semin. Cancer Biol. 2012;22:33–40. doi:10.1016/j.semcancer.2011.12.005.
14. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. Cells. 2021;10(1):100-118. doi:10.3390/cells10010100.
15. Кузнецова О.С., Таллерова А.В., Никитин С.В., Коваленко Л.П. Иммунофармакологические свойства нового производного 5-оксипиримидина СНК-411// Экспериментальная и клиническая фармакология 2015;78(4):6-9 [Kuznetsova OS, Tallerova AV, Nikitin SV, Kovalenko LP. Immunopharmacological activity of new 5-hydroxypyrimidine derivative SNK-411. Experimental and clinical pharmacology. 2015;78(4):6-9 (In Russ.)]. doi:10.30906/0869-2092-2015-78-4-6-9.
16. Kuznetsova OS, Tallerova AV, Nikitin SV, et al. Effects of 5-pyrimidinol derivative snk-411 on cytokine profile of mice with lewis lung carcinoma. Bull Exp Biol Med. 2016;160(10):488-491. doi:10.1007/s10517-016-3202-z.
17. Коваленко Л.П., Коржова К.В., Зайнуллина Л.Ф. и др. Влияние производных 5-оксипиримидина на рост опухоли и содержание цитокинов в сыворотке крови самок мышей линии СВА с раком шейки матки (РШМ-5). Биомедицинская химия. 2021;67(2):158-161 [Kovalenko LP, Korzhova KV, Zainullina LF, et al. Effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on tumor growth and cytokine concentration in blood serum of female CBA mice with cervical cancer (RSHM-5). Biomeditsinskaya khimiya. 2021;67(2):158-161 (In Russ.)]. doi:10.18097/pbmc20216702158.
18. Taniguchi K, Karina M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. Seminars in Immunology. 2014;26(1):54–74. doi:10.1016/j.smim.2014.01.001.
19. Wang H, Joyce J. Alternative activation of tumor-associated macrophages by IL-4. Priming for protumoral functions. Cell Cycle. 2010;9(24):4824-4835. doi:10.4161/cc.9.24.14322.

Поступила в редакцию 07.09.2022

Прошла рецензирование 23.12.2022

Принята в печать 16.02.2023

*R.V. Zhurikov, L.P. Kovalenko, S.V. Alexeeva,
S.V. Nikitin, A.D. Durnev*

The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755

FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow,
the Russian Federation, Moscow

Introduction. The combined use of cytostatic agents with drugs from other groups is a promising method for reducing hematotoxicity.

Aim. To evaluate the impact of 5-hydroxypyrimidine derivatives and gemcitabine, as well as their combinations, on tumor growth inhibition, survival, and hematological parameters in animals with Ca755 adenocarcinoma.

Materials and methods. After inoculation of adenocarcinoma Ca755 mice received SNK-411, SNK-578, gemcitabine or their combination from 2nd to 15th day of tumor development. Tumor volume was measured and tumor growth inhibition was calculated on the 9th, 16th and 21st days of tumor development. On the 22nd day, half of the animals were left for follow-up and evaluation of survival, while the other half was euthanized, and their blood samples were taken for analysis.

Results. Compared to the intact control, a decrease in hemoglobin and erythrocyte levels was observed in all experimental active control groups that received SNK-411, SNK-578, and gemcitabine. The administration of 5-hydroxypyrimidine derivatives in combination with gemcitabine prevented the suppression of hematopoiesis. No statistically significant differences were found in platelet and leukocyte counts among

the groups. Tumor growth inhibition (TGI) was studied on 7th day after the 14-day administration of SNK-411. In the group that received SNK-411 TGI was 45 %, in the group that received SNK-578 — 53%, in the group treated by gemcitabine — 61 %. 14-day combined administration of SNK-411 and gemcitabine resulted in 79 % TGI. Combination of SNK-578 and gemcitabine inhibited tumor growth by 80 %. Gemcitabine increased median survival time (MST) by 44 %, SNK-411 — by 18 %, SNK-578 — by 21 %. Combinations of SNK-411 and gemcitabine increased MST by 62 %, SNK-578 and gemcitabine — by 71 %.

Conclusion. The combination of gemcitabine and 5-hydroxypyrimidine derivatives demonstrated prominent antitumor effect without hematotoxicity.

Keywords: gemcitabine; hematotoxicity; 5-hydroxypyrimidines; adenocarcinoma Ca755

For citation: Zhurikov RV, Kovalenko LP, Alexeeva SV, Nikitin SV, Durnev AD. The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):238–245. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-238-245

Сведения об авторах

**Журиков Руслан Владимирович*, мл. науч. сотр. отдела лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская д. 8; zhurikovrv@gmail.com.

Коваленко Лариса Петровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отдела лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская д. 8; kovalenko.larisa@mail.ru.

Алексеева Светлана Витальевна, ст. науч. сотр. отдела лекарственной токсикологии, ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская д. 8; alexeeva.sv@mail.ru.

Никитин Сергей Васильевич, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. отдела химии лекарственных средств, ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская д. 8; madji@list.ru.

Дурнев Андрей Дмитриевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская д. 8; addurnev@mail.ru.

**Zhurikov Ruslan Vladimirovich*, MD, Junior researcher in Drug Toxicology Department of FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, email: zhurikovrv@gmail.com.

Kovalenko Larisa Petrovna, DSc (Bio.), Leading researcher in Drug Toxicology Department of FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, email: kovalenko.larisa@mail.ru.

Alexeeva Svetlana Vitalievna, Senior researcher in Drug Toxicology Department of FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, email: alexeeva.sv@mail.ru.

Nikitin Sergey Vasilyevich, PhD (Chem.), Senior researcher in Drug Toxicology Department of FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, Russia, email: madji@mail.ru.

Durnev Andrey Dmitrievich, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Head of Drug Toxicology Department of FSBI Zakusov Institute of Pharmacology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia, email: addurnev@mail.ru.



*А.В. Панченко, С.Е. Пигарев, Е.И. Федорос, И.С. Драчев,
М.Н. Юрова, М.Л. Тындык, А.Л. Семенов, Ю.Д. Вон, И.А. Туманян,
В.Н. Быков, В.Н. Анисимов*

Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению

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

Введение. Геномная нестабильность, возникающая под влиянием ионизирующей радиации или химических канцерогенов противоопухолевой терапии представляет потенциальную угрозу не только для самих пациентов, но возможно и для их потомства.

Цель исследования. Изучение риска трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к химическому канцерогенезу легкого у потомков облученных отцов на мышах BALB/c.

Материалы и методы. Самцов мышей подвергали общему гамма-облучению в дозе 0 или 1 Гр, спустя 30 сут после облучения спаривали с интактными самками этой же линии и получали потомство F1. В возрасте 3 мес. потомкам F1 обоего пола вводили уретан (600 мг/кг, четыре раза с интервалом 7 дней).

Результаты. Через 9 мес. от начала введения канцерогена среднее количество макроскопически выявленных опухолей легких у потомков облученных самцов было выше, чем у потомков необлученных самцов, у самок — на 49 % ($p < 0,05$), у самцов — на 43 % ($p < 0,01$). Большинство выявленных опухолей представляли аденокарциномы. Среднее число аденокарцином на мыш-опухоленосителя у потомства облученных отцов было больше, чем у потомства необлученных на 83 % ($p < 0,05$) и 53 % ($p < 0,05$) у самцов и самок, соответственно.

Заключение. Результаты исследования подтверждают риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу после равномерного общего гамма-облучения самцов мышей.

Ключевые слова: облучение; мыши; трансгенерационный канцерогенез; уретан; опухоль; аденокарцинома

Для цитирования: Панченко А.В., Пигарев С.Е., Федорос Е.И., Драчев И.С., Юрова М.Н., Тындык М.Л., Семенов А.Л., Вон Ю.Д., Туманян И.А., Быков В.Н.,

Анисимов В.Н. Трансгенерационный канцерогенез, индуцированный уретаном, у потомков мышей-самцов BALB/C, подвергнутых общему равномерному гамма-облучению. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):246–252. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252

Введение

Среди поздних осложнений противоопухолевого лучевого или химиотерапевтического лечения у излечившихся онкологических пациентов описываются нарушения репродуктивной функции, нейроэндокринные нарушения, сердечно-сосудистые заболевания и вторые (метахронные) опухоли. Длительные наблюдения за излечившимися в детстве или молодом возрасте онкологическими пациентами свидетельствуют о том, что частота развития второй и последующих неоплазий у них значительно превосходит популяционную (или семейную) и в ряде случаев связана с канцерогенностью предшествующей терапии [1–4]. По данным исследования Childhood Cancer Survival Study, 30-летняя кумулятивная заболеваемость вторыми злокачественными опухолями у пациентов, излечившихся от «детского или подросткового» рака, составляет до 20,5% [5, 6]. Было установлено канцерогенное влияние лучевого лечения и алкилирующих агентов, которые повышали риск развития вторичных неоплазий в 1,4–2,2 раза [5, 7].

Мутагенность противоопухолевой терапии представляет потенциальную угрозу не только для самих пациентов, но возможно, и для их потомства. В ряде работ показано, что в некоторых группах пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе растёт рождаемость. Так показатели рождаемости у женщин с вылеченной лимфомой Ходжкина увеличились с 40,2 на каждые 1000 человеко-лет (в период с 1992 до 1997) до 69,7 на каждые 1000 человеко-лет (период с 2004 по 2009) и приблизились к популяционным показателям [8]. В ряде эпидемио-

логических исследований не было обнаружено связи между облучением / химиотерапевтическим лечением родителей и нарушением эмбрионального развития, мертворождением или хромосомными аберрациями, а также ранней смертью новорожденных у потомков [9]. Однако исследование частоты госпитализации детей онкологических пациентов выявило значимо большую частоту развития у них злокачественных и доброкачественных новообразований [10, 11].

В экспериментальных исследованиях доказано, что геномная нестабильность, возникшая под влиянием ионизирующей радиации или химических канцерогенов, наследуется и приводит к повышенной чувствительности к канцерогенам у потомства животных [9, 12–14]. В отношении человеческой популяции также имеется ряд работ, подтверждающих большую частоту соматических мутаций у детей родителей, подвергавшихся действию канцерогенов. Однако относительно небольшие сроки наблюдения и невозможность четкого выделения только этого фактора в настоящее время не позволяют уверенно судить о ведущей роли трансгенерационного эффекта в описываемых случаях повышенной частоты злокачественных заболеваний у детей таких родителей [9, 12, 15].

Наряду с онкологическими пациентами, воздействию канцерогенных факторов могут подвергаться другие группы населения. Существуют опасения по поводу потенциально повышенного риска канцерогенеза у потомков этих людей, что свидетельствует об обоснованности разработки мер химио-профилактики развития опухолей, индуцированных облучением или химическими генотоксичными агентами, включая противоопухолевые препараты. С этой целью в настоящем исследовании изучен риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к химическому канцерогенезу у потомков облученных родителей.

Материалы и методы

Опыты проведены согласно Европейской конвенции по защите животных, используемых в эксперименте, и были одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка №2/197 из протокола заседания № 15 от 21.11.2019).

В экспериментах использованы 100 мышей-самцов линии BALB/c возрастом 3 мес и 264 мыши-самки линии BALB/c того же возраста (ПЛЖ «Рапполово» - НИЦ «Курчатовский институт»). Животных содержали в условиях барьерного вивария на полнорационном комбикорме для лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм») при свободном доступе к воде. До начала экспериментов животных помещали в карантин, в котором они находились не менее 14 сут.

На первом этапе опыта устанавливали максимальную дозу облучения, при которой на должном уровне сохраняется фертильность мышей-самцов. Животных подвергали общему равномерному гамма-облучению в дозах 0 (ложно

облученный контроль), 1, 2, 4 и 6 Гр (установка «ИГУР-1», мощность дозы 1,01 Гр/мин). Перед облучением животных не кормили, но не ограничивали доступ к воде. Во время облучения мышей помещали в пластиковый пенал. Контроль величины поглощенной дозы осуществляли дозиметрами ИД 11, размещенными в центральной ячейке пенала. Определение поглощенной дозы проводили на измерительном устройстве ГО-32-1.

На втором этапе опыта выжившие животные на 30-е сут после облучения были ссажены с интактными самками для получения потомства. Через 14 дней самцов отсадили от самок. За беременными самками вели ежедневное наблюдение с регистрацией даты родов и количества рожденных детенышей. Для дальнейшего опыта использовали потомков ложнооблученных мышей и мышей, облученных в дозе 1 Гр. В возрасте 1 мес. полученное потомство было разделено на группы обоего пола. В возрасте 3 мес. потомкам облученных и необлученных животных начато введение уретана (уретан внутривентриально в дозе 600 мг/кг, четырехкратно еженедельно). Доза уретана была выбрана как обеспечивающая частоту развития опухолей легкого у мышей линии BALB/c выше 20 % [16].

Через 9 мес. от начала введения канцерогена животные были подвергнуты эвтаназии и аутопсии. Легкие иссекали, фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине, после чего подсчитывали количество новообразований при макроскопическом осмотре. Затем легкие подвергали рутинной гистологической проводке и получали гистологический срез через середину органа, который окрашивали гематоксилином и эозином. При микрокопировании определяли количество аденом и аденокарцином в срезе. Рассчитывали частоту и множественность опухолей на основе макроскопического и микроскопического анализа.

Результаты и обсуждение

При общем гамма-облучении мышей-самцов линии BALB/c гибель была зафиксирована только при использовании дозы облучения 6 Гр. Облучение в меньших дозах не вызывало гибели экспериментальных животных. Как следует из представленных данных (табл. 1), жизнеспособное потомство удалось получить только от самцов, облученных в дозе 1 и 2 Гр. Однако потомство мышей, облученных в дозе 2 Гр, было весьма малочисленным, что не позволило сформировать группы для дальнейшей оценки риска трансгенерационной передачи чувствительности к канцерогенезу. В связи с этим был изучен канцерогенез легкого, индуцированный уретаном, только у потомков мышей-самцов, облученных в дозе 1 Гр. Следует отметить, что частота появления потомства как мужского, так и женского пола у облученных и не облученных родителей составляла около 50 %.

На ранних сроках после начала введения канцерогена масса тела мышей самцов и самок статистически значимо не различалась в пределах пола. Однако в последующем наблюдали замедление прибавки массы тела мышей-самцов – потомков родителей, облученных в дозе 1 Гр (рис. 1). Масса тела мышей самок – потомков как облученных, так и не облученных самцов, статистически не различалась.

Таблица 1. Фертильность самцов мышей линии BALB/с, подвергнутых общему гамма-облучению в дозах от 0 до 6 Гр

Доза облучения	Количество самцов, запущенных в спаривание	Потомство	
		самки	самцы
6 Гр	12	0	0
4 Гр	15	0	0
2 Гр	22	3	3
1 Гр	24	65	62
0 Гр	15	46	43

Таблица 2. Показатели канцерогенеза легких у мышей

Группа	Число животных в группе F1 (% с гистологически верифицированными опухолями)	Среднее количество опухолей легких при макроскопической оценке	Среднее количество аденом	Среднее количество аденокарцином
Самцы				
Контроль, F0 – без воздействий, F1 – уретан	22 (91 %)	6,1±0,5	1,0±0,3	2,3±3,3 #
Облучение, F0 – гамма-облучение 1 Гр, F1 – уретан	30 (100 %)	8,7±0,7 **	0,6±0,3	4,2±0,5 *, ###
Самки				
Контроль, F0 – без воздействий, F1 – уретан	21 (95 %)	5,1±0,7	0,05±0,05	3,6±0,5 ###
Облучение, F0 – гамма-облучение 1 Гр, F1 – уретан	31 (97 %)	7,6±0,8 *	0,1±0,1	5,5±0,7 *, ###

Примечание: *, ** – $p < 0,05$, $p < 0,01$ при сравнении с группой контроль. #, ### – $p < 0,05$, $p < 0,001$ при сравнении количества аденом и аденокарцином внутри группы

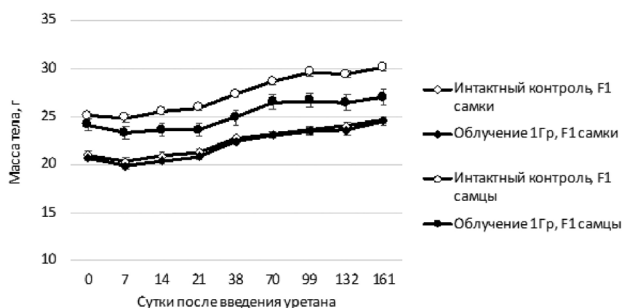


Рис. 1. Динамика массы тела потомков F1 облученных в дозе 0 или 1 Гр самцов мышей BALB/с от начала введения уретана до завершения эксперимента
Ось X: сутки после введения уретана
Ось Y: масса тела, г

При оценке параметров канцерогенеза легкого установлены выраженные различия в частоте развития опухолей легкого, но не частоте животных-опухоленосителей. Последняя была близка к 100 % во всех группах потомков (табл. 2).

Среднее количество опухолей легких, выявленных при макроскопическом исследовании, было на 43 % больше у самцов ($p < 0,01$) и на 49 % больше у самок ($p < 0,05$) потомков облученных самцов, по сравнению с потомками необлученных самцов.

При гистологической оценке во всех группах подавляющее большинство опухолей легкого было классифицировано как аденокарциномы. Доброкачественные аденомы легких встречались значительно реже. При сравнении потомства необлученных и облученных самцов

статистически значимо чаще ($p < 0,05$) выявляли аденокарциномы у потомков облученных самцов. Так среднее число аденокарцином на мышью-опухоленосителя было больше на 83 % у самцов и на 53 % у самок.

Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными в экспериментах на мышях линии ICR, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 250 рад (20 мА, 180 кВ), F1, в потомстве которых при воздействии уретаном в дозе 5 мкмоль/г массы тела в возрасте 21 сут, было отмечено значительное усиление канцерогенеза легких. При этом только радиационное воздействие на родителей также приводило к статистически значимому увеличению частоты спонтанных опухолей легкого у потомства без введения уретана [17].

Представляется важным наблюдением появление половых различий в наборе массы тела потомков F1 после начала воздействия уретана, что свидетельствует о риске трансгенерационной передачи самцам сниженной резистентности к неканцерогенному (токсическому) действию уретана. Токсические эффекты уретана при длительной экспозиции мышей проявлялись в развитии нефропатии, дистрофии гепатоцитов и снижении массы тела в зависимости от дозы [18]. Возможно, такой эффект связан со снижением детоксицирующей способности в отношении любых ксенобиотиков, однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

Канцерогенный эффект радиации реализуется через ДНК-повреждающее действие, прямое или опосредованное генерацией свободных радикалов. На мышах-самцах линий BALB/c и CBA/Ca, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозах 1 Гр и 2 Гр за 6 нед. до спаривания с необлученными самками соответствующей линии, было показано, что потомство F1 имело аномально высокий уровень разрывов ДНК в клетках костного мозга при оценке в щелочной модификации метода ДНК-комет [19]. У потомства F1 обеих линий обнаруживали двукратное увеличение числа γ -H2AX-позитивных участков в клетках селезенки, но при этом значительных различий в уровне окисленных азотистых оснований ДНК между потомками облученных и контрольных мышей не было [19]. У мышей линии BALB/c для повышения уровня мутаций у потомства достаточно однократного гамма-облучения самцов в дозе 50 или 100 сГр. Для проявления трансгенерационной нестабильности требуется достичь пороговой дозы острого облучения отцов, в то время как хроническое облучение в дозе 100 Гр при мощности 0,005 сГр/мин или острое облучение в дозе менее 25 сГр не приводит к этому эффекту [20]. Передача повреждения потомству может быть не связана с закреплением определенной мутации. В результате повреждений могут возникать не только генетические, но и эпигенетические изменения, приводящие к изменению уровня экспрессии белков вследствие изменения метилирования остатков цитозина в ДНК, модификации гистонов и регуляции экспрессии микроРНК [19]. Так воздействие рентгеновского излучения в дозе 2,5 Гр на самцов мышей за 4 дня до спаривания приводило к снижению метилирования некоторых последовательностей ДНК в ткани тимуса у потомства, уменьшению уровня лимфоид-специфичной геликазы, которые были ассоциированы с увеличением экспрессии miR29 и miR296 в половых клетках облученных самцов, приводя к уменьшению экспрессии ДНК метилтрансферазы Dnmt3a, одного из ферментов метилирования остатков цитозина [9]. Показано, что в разных органах потомства облученных мышей-самцов или мышей-самок наблюдаются делеции в митохондриальной ДНК и полиморфизмы в простых повторах геномной ДНК [13]. Облучение индуцирует потерю больших фрагментов генома в сперматогониях мышей (делеции размерами более 200 тыс. пар оснований). На основе скрининга генома облученных животных предполагается, что делеции в некоторых генах у потомков облученных родителей возникают с большей частотой, чем в других [21]. Трансгенерационные эффекты облучения наблюдаются не только у млекопитающих. Так, нарушение

развития эмбрионов, геномная нестабильность и повышение уровня свободных форм кислорода у потомков, были обнаружены у *Danio rerio* [22]. Таким образом, установление трансгенерационной передачи повреждения генома у разных видов подтверждает универсальность этого биологического явления, что вызывает опасения в отношении повышения риска канцерогенеза у потомков людей, подвергнутых лучевому воздействию.

В то время как методы профилактики трансгенерационного канцерогенеза в доступной научной литературе не описаны, интенсивно проводятся исследования, направленные на оценку антигенотоксического, антимуtagenного и антиканцерогенного действия различных веществ, в частности полифенольной природы. Перспективы природных полифенольных соединений для их использования в качестве радиопротекторов, геропротекторов, антимуtagenных, антиканцерогенных и противоопухолевых средств определяются способностью этих веществ связывать активные формы кислорода, обеспечивая защиту ДНК от индуцированных повреждений, кроме того, они могут стимулировать репарацию ДНК, индуцировать апоптоз, модулировать сигнальные пути, регулировать клеточный цикл и оказывают другие эффекты [23–26]. Полифенольные вещества и другие антиоксиданты также оказывают защитное действие в отношении сперматогенеза, в частности при облучении и воздействии ДНК-повреждающих агентов, таких как цисплатин [27]. Есть основания полагать перспективными и востребованными исследования по химиопрофилактике трансгенерационной передачи канцерогенных воздействий на организм.

Выводы

1. Проведенное исследование подтверждает высокий риск трансгенерационной передачи повышенной чувствительности к канцерогенезу после равномерного общего гамма-облучения самцов мышей.
2. Апробированная модель может быть использована для оценки возможностей химиопрофилактики нежелательных трансгенерационных эффектов лучевого воздействия.

Вклад авторов

Панченко А.В. — подготовка рукописи;
 Пигарев С.Е. — патоморфологическая оценка;
 Федорос Е.И. — подготовка рукописи;
 Драчев И.С. — радиобиологическая часть;
 Юрова М.Н. — ведение эксперимента, оформление рукописи;

Тындык М.Л. — ведение эксперимента;
 Семенов А.Л. — статистический анализ;
 Вон Ю.Д. — анализ гистологического материала;
 Туманян И.А. — патоморфологическая оценка;
 Быков В.Н. — рецензирование рукописи;
 Анисимов В.Н. — концепция, планирование эксперимента, редактирование рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке РНФ (грант № 20-15-00330).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahão R, Ribeiro RC, Brunson A, et al. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann Cancer Epidemiol* [Internet]. 2020;4(0):7-7. Available from: <https://ace.amegroups.com/article/view/5675/html>. doi: 10.21037/ace-2020-01.
2. Keikhaei B, Bahadoram M, Keikha A, et al. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289220/>. doi:10.1177/10781552221087611.
3. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(5):1180-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24012199/>. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.010.
4. Survivorship. *Cancer.Net* [Internet]. 2005-2022 ASCO. [cited 2022 Nov 22]; [about 1 screen]. Available from: <https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment.html>
5. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010;102(14):1083-95. doi:10.1093/jnci/djq238.
6. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(14):2356-62. doi:10.1200/JCO.2008.21.1920.
7. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J cancer* [Internet]. 2014;135(8):1764-73. doi:10.1002/ijc.28991.
8. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, et al. Contemporarily treated patients with hodgkin lymphoma have childbearing potential in line with matched comparators. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2718-25. doi:10.1200/JCO.2018.78.3514.
9. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, et al. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res* [Internet]. 2013;753(1):50-67. doi:10.1016/j.mrrev.2013.04.001.
10. Al-Jebariid Y, Glimeliusid I, Nord CB, et al. Cancer therapy and risk of congenital malformations in children fathered by men treated for testicular germ-cell cancer: A nationwide register study. *PLoS Med* [Internet]. 2019;16(6). doi:10.1371/journal.pmed.1002816.
11. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(3):239-45. doi:10.1200/JCO.2011.37.2938.
12. Воробцова ИЕ. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. *Вопросы онкологии*. 2008;54(4):490-3 [Vorobtsova IE. Transgenerational transmission of radiation-induced genomic instability and predisposition to carcinogenesis. *Problems in oncology*. 2008;54(4):490-3 (In Rus.)].
13. Ломаева МГ, Фоменко ЛА, Васильева ГВ, Безлепкин ВГ. Тканеспецифические изменения уровня полиморфизма простых повторов в ДНК потомков разного пола, рожденных от облученных самцов или самок мышей. *Радиационная биология, радиоэкология*. 2016;56(2):149-55 [Lomaeva MG, Fomenko LA, Vasilyeva GV, Bezlepkina VG. Tissue-specific changes in the level of polymorphism of simple repeats in the DNA in offspring of different sexes born from irradiated male or female mice. *Radiation biology. Radioecology*. 2016;56(2):149-55 (In Rus.)]. doi:10.7868/S0869803116020089.
14. Sosnina SF, Kabirova NR, Sokolnikov ME, Okatenko PV. The risk of oncohematological pathology in children of workers employed at radiation hazardous production. *Heal Risk Anal*. 2019;2019(1):30-9. doi:10.21668/health.risk/2019.1.03.eng.
15. Воробцова ИЕ, Канаева МД, Семенов АВ, Доброгогорская МВ. Возраст родителей при зачатии и риск канцерогенеза у детей. *Вопросы онкологии* [Internet]. 2018;64(1):41-7 [Vorobtsova IE, Kanaeva MD, Semenov AV, Dobrogorskaya MV. Parental age at conception and risk of malignancies in children. *Problems in oncology*. 2018;64(1):41-7 (In Rus.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-1-41-47.
16. Ma X, Deng J, Cao N, Guo Z, et al. Lasting glycolytic stress governs susceptibility to urethane-induced lung carcinogenesis in vivo and in vitro. *Toxicol Lett*. 2016;240(1):130-9. doi:10.1016/j.toxlet.2015.10.021.
17. Nomura T. X-ray-induced germ-line mutation leading to tumors. Its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutat Res* [Internet]. 1983;121(1):59-65. doi:10.1016/0165-7992(83)90087-8.
18. NTP technical report on toxicity studies of urethane in drinking water and urethane in 5% ethanol administered to F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxic Rep Ser* [Internet]. 1996;(52):1-91, A1-9, B1-9 passim.
19. Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, et al. Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* 2006 2556 [Internet]. 2006;25(56):7336-42. doi:10.1038/sj.onc.1209723.
20. Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, et al. The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(7). doi:10.1371/journal.pone.0041300.

21. Kodaira M, Asakawa JI, Nakamura N. Radiation-induced deletions in mouse spermatogonia are usually large (over 200 kb) and contain little sequence similarity at the junctions. [Internet]. 2017;187(6):722-31. doi:10.1667/RR146601.
22. Hurem S, Gomes T, Brede DA, et al. Gamma irradiation during gametogenesis in young adult zebrafish causes persistent genotoxicity and adverse reproductive effects. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2018;154:19-26. doi:10.1016/j.ecoenv.2018.02.031.
23. Cháirez-Ramírez MH, de la Cruz-López KG, García-Carrancá A. Polyphenols as Antitumor Agents Targeting Key Players in Cancer-Driving Signaling Pathways. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.710304.
24. Obrador E, Salvador-Palmer R, Pellicer B, et al. Combination of natural polyphenols with a precursor of NAD⁺ and a TLR2/6 ligand lipopeptide protects mice against lethal γ radiation. *J Adv Res* [Internet]. 2022. doi:10.1016/j.jare.2022.05.005.
25. Panchenko A V., Fedoros EI, Pigarev SE, et al. Effect of the polyphenol composition BP-C3 on haematological and intestinal indicators of 5-fluorouracil toxicity in mice. *Exp Ther Med* [Internet]. 2018;15(3):3124-32. doi:10.3892/etm.2018.5782.
26. Yoshioka Y, Ohishi T, Nakamura Y, et al. Anti-Cancer Effects of Dietary Polyphenols via ROS-Mediated Pathway with Their Modulation of MicroRNAs. *Molecules* [Internet]. 2022;27(12). doi:10.3390/molecules27123816.
27. Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, et al. Antioxidants and male fertility: from molecular studies to clinical evidence. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2019;8(4). doi:10.3390/antiox8040089.

Поступила в редакцию 24.11.2022
 Прошла рецензирование 15.12.2022
 Принята в печать 22.03.2023

*A.V. Panchenko, S.E. Pigarev, E.I. Fedoros,
 I.S. Drachev, M.N. Yurova, M.L. Tyndyk, A.L. Semenov,
 Y.D. Von, I.A. Tumanyan., V.N. Bykov, V.N. Anisimov*

Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation

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

Introduction. Genomic instability caused by ionizing radiation or chemical carcinogens of anticancer therapy poses a potential threat not only to the patients themselves, but also possibly to their offspring.

Aim. To investigate the risk of transgenerational transmission of increased susceptibility to chemical carcinogenesis of the lung in the offspring of irradiated male BALB/c mice.

Materials and methods. Male mice were subjected to whole-body gamma irradiation at a dose of 0 or 1 Gy. Thirty days after irradiation, they were mated with intact females of the same strain to produce F1 offspring. At 3 months of age, F1 offspring of both sexes were injected with urethane (600 mg/kg, four times with a 7-day gap).

Results. After 9 months of administering the carcinogen, macroscopically detected lung tumor incidence in the offspring of irradiated males was significantly higher than in the offspring of non-irradiated males, with a 49% increase ($p < 0.05$) in females and 43% increase ($p < 0.01$) in males. The majority of the tumors were adenocarcinomas. The mean number of adenocarcinomas per tumor-bearing mouse in the offspring of irradiated fathers was 83% higher ($p < 0.05$) in males and 53% higher ($p < 0.05$) in females compared to the offspring of non-irradiated fathers.

Conclusion. This study confirms that male mice exposed to whole-body gamma irradiation are at risk of transgenerational transmission of increased susceptibility to carcinogenesis.

Keywords: irradiation, mice, transgenerational carcinogenesis, urethane, tumor, adenocarcinoma

For citation: Panchenko AV, Pigarev SE, Fedoros EI, Drachev IS, Yurova MN, Tyndyk ML, Semenov AL, Von YD, Tumanyan IA, Bykov VN, Anisimov VN. Urethane-induced transgenerational carcinogenesis in the offsprings of BALB/c male mice exposed to total body gamma irradiation. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):246-252. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-246-252

Сведения об авторах

Панченко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>, ando_pan@mail.ru.

Пигарев Сергей Евгениевич, науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-4261>, spigarev@scioco.com.

Федорос Елена Ивановна, канд. с.-х. наук, зав. научной лабораторией канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>, elenafedoros@gmail.com.

Драчев Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-211x>, dr.ingwar@mail.ru.

**Юрова Мария Николаевна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>, yumarni@gmail.com.

Тындык Маргарита Леонидовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>, margo_159@mail.ru.

Семенов Александр Леонидович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, genesem7@gmail.com.

Вон Юлия Дюсековна, мл. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; takeo_yuki@mail.ru.

Туманян Ирина Акоповна, лаборант-исследователь научной лаборатории канцерогенеза и старения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>, itumanyan@mail.ru.

Быков Владимир Николаевич, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научной лаборатории канцерогенеза и старения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>, bykov_imm@mail.ru.

Анисимов Владимир Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, руководитель научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д.68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>, aging@mail.ru.

Panchenko Andrey Vladimirovich, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; ando_pan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>.

Pigarev Sergey Evgenievich, Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; spigarev@scioco.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8171-4261>.

Fedoros Elena Ivanovna, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Carcinogenesis and Aging, FSBI «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» Ministry of health of Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2426-9843>. 197758, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; elenafedoros@gmail.com.

Drachev Igor Sergeevich, Dr. Sci., MD, Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; dr.ingwar@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-211x>.

**Yurova Maria Nikolaevna*, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; yumarni@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-5871>.

Tyndyk Margarita Leonidovna, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; margo_159@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-9317>.

Semenov Alexander Leonidovich, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; genesem7@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>.

Von Yuliya Dyusekovna, Junior Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; takeo_yuki@mail.ru.

Tumanyan Irina Akopovna, Laboratory Assistant, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; itumanyan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1519>.

Bykov Vladimir Nikolaevich, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Research Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; bykov_imm@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>.

Anisimov Vladimir Nikolaevich, Corresponding Member. RAS, Dr. Sci., MD, Head of the Scientific Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya st., Pesochny, St. Petersburg, Russia, 197758; aging@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3683-861x>.



П.А. Исаев¹, В.В. Польшкин¹, А.А. Ильин¹, Н.В. Северская¹,
А.К. Плугарь¹, С.О. Подвязников², С.А. Иванов^{1,4}, А.Д. Каприн^{3,4}

Анапластический рак щитовидной железы: анализ серии случаев

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

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Проведен анализ лечения анапластического рака щитовидной железы (АРЩЖ) у больных за период с мая 2014 по июль 2021 гг. В исследование включены 24 пациента в возрасте от 22 до 81 года, мужчин было 9 (37,5 %), женщин — 15 (62,5 %). Хирургическое лечение проведено 14 (58,3 %) пациентам. В 8 (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде был проведен курс радиойодтерапии суммарной дозой (СД) 3-4 Гбк. У 7 (29,2 %) больных проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). В 2 (8,3 %) случаях одновременно с проведением ДЛТ выполнялась химиотерапия (ХТ) карбоплатином. 4 (16,7 %) больным был назначен ленвантиниб. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) пациентов. Для пациентов, не получивших лечение, общая выживаемость (ОВ) составила $5,8 \pm 0,5$ мес. Для пациентов, получивших лечение, ОВ составила $9,6 \pm 1,0$ мес. $p < 0,00095$.

Ключевые слова: анапластический рак щитовидной железы

Для цитирования: Исаев П.А., Польшкин В.В., Ильин А.А., Северская Н.В., Плугарь А.К., Подвязников С.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Анапластический рак щитовидной железы: анализ серии случаев. Вопросы онкологии. 2023;69(2):253-258. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-253-258

Введение

Анапластическая карцинома щитовидной железы (ЩЖ) — это орфанный патология. Заболеваемость оценивается 1–2 случая на миллион в год [1]. В структуре злокачественных новообразований ЩЖ его доля не превышает 1,7 %. Медиана выживаемости не превышает 5 месяцев, а более 80 % больных не доживают до 1 года [2]. К моменту обращения пациентов за медицинской помощью у 40 % имеются регионарные, а у

50 % — отдаленные метастазы. Излюбленными органами-мишенями АРЩЖ являются: легкие — 25 %, средостение — 25 %, печень — 10 %, кости — 6 %, почки — 5 %, сердце — 5 %, головной мозг — 3 % [3].

Стремительно развивающиеся новые технологии секвенирования ДНК дополнительно прояснили генетические особенности АРЩЖ, одной из важных характеристик которого является высокая мутационная нагрузка из-за накопления различных соматических мутаций. Помимо мутаций TP53 (50–80 %), которая считается генетическим признаком АРЩЖ, на сегодняшний день было идентифицировано несколько других генетических изменений, таких как мутации STNNB1 (5–60 %), BRAF (20–40 %), RAS (20–40 %), PIK3CA (10–20 %), PTEN (5–15 %), AKT1 (5–10 %), которые могут встречаться и при дифференцированном РЩЖ. Было высказано предположение, что предшественником АРЩЖ являются дифференцированные формы, в 30–50 % это подтверждено данными морфологических исследований [4–6]. Вместе с тем существует мнение, что АРЩЖ возникает de novo у пациентов с длительным «зобным» анамнезом [7].

Онкоген BRAF, как часть пути RAS-RAF-MEK-ERK, является наиболее привлекательной мишенью. Известно, что специфическая мутация BRAF, BRAFV600E вызывает конститутивную активацию пути MAPK. Последствиями являются ускорение роста опухоли и ее агрессивность, а также снижение экспрессии натрий-йодидного симпортера, что коррелирует с устойчивостью к радиоактивному йоду [8]. Мутации PIK3CA активируют сигнальный путь PI3K-Akt-mTOR, а это в свою очередь приводит к неконтрольному усилению роста клеток. Мутации AKT1 также способствуют их росту и выживанию, что безусловно способствует резистентности к традиционным методам терапии и является еще одной целью для активных исследований [9]. RAS является онкогеном, мутации которого

вызывают хромосомную нестабильность, размножение, миграцию, жизнеспособность, метаболизм и дедифференцировку клеток [10]. TP53 является хорошо известным геном-супрессором опухоли, его мутация вызывает повышенные ангиогенез, пролиферацию и дедифференцировку опухоли. Это ключевая мутация АРЦЖ и, к сожалению, в настоящее время не существует эффективной клинической стратегии для ее устранения. STNNB1 кодирует β -кератин, который является ключевым компонентом клеточной адгезии и регуляции Wnt-сигнального пути. Wnt-сигнальный путь играет роль в пролиферации и дифференцировке нейтральных клеток-предшественников субвентрикулярной зоны. При АРЦЖ Wnt-путь обуславливает пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток. PTEN катализирует отщепление фосфатной группы в положении 3D инозитольного кольца фосфатидилинозитол-3-фосфатов, тормозя передачу сигнала по PI3K/AKT/mTOR-сигнальному пути. К белковым субстратам PTEN относятся FAK, ETS2, Sp1, PDGFR. Нормальная работа PTEN необходима для контроля за пролиферацией клеток и их внедрением в соседние ткани. В соответствии с антионкогенной функцией PTEN, нарушение её нормальной работы приводит к формированию опухолей.

Современные стандарты лечения АРЦЖ предусматривают комбинацию хирургического лечения, ДЛТ, системной лекарственной терапии, также локальной ХТ. Однако значимо улучшить медиану ОВ не удастся, хотя в недавно опубликованных отчетах и описанных клинических наблюдениях сообщалось об эффективности таргетной терапии, более того мультикиназные ингибиторы могут представлять собой новые варианты лечения [11].

Целью нашего анализа была оценка выживаемости больных АРЦЖ в зависимости от проведения или не проведения лечения

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены наблюдения 24 больных АРЦЖ, которые находились в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с мая 2014 по июль 2021 гг. У всех пациентов на момент обращения была установлена IV стадия опухолевого процесса с поражением регионарных лимфатических узлов, отдаленные метастазы были выявлены у 18 (75 %) больных: у 8 (33,3 %) — в легкие, у 6 (25 %) — в легкие и кости, у 1 (4,2 %) — в легкие, кости и печень, у 1 (4,2 %) — в легкие и печень, и еще у 1 (4,2 %) — в легкие, кости и кожу. Изолированное поражение метастазами костей имело место в одном (4,2 %) случае. Возраст больных находился в пределах от 22 до 81 года, составляя в среднем $62,0 \pm 2,7$ года. Мужчин было 9 (37,5 %), женщин — 15 (62,5 %). Хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфодиссекция, проведено 11 (45,8 %) больным, которое в четырех (16,7 %) наблюдениях закончилось наложением трахеостомы, еще трем (12,5 %)

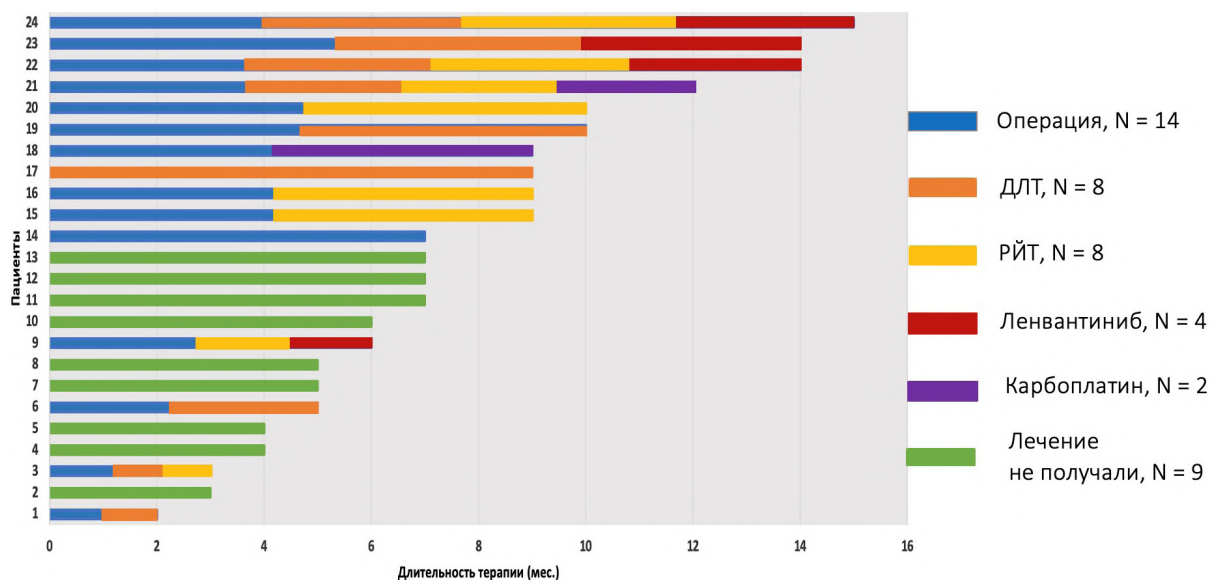
пациентам была выполнена тиреоидэктомия, селективная шейная лимфодиссекция. В восьми (33,3 %) случаях в послеоперационном периоде был проведен курс радиойодтерапии суммарной дозой 3–4 Гбк. У 7 (29,2 %) больных в плане комбинированного и симптоматического лечения проводилась ДЛТ на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат Р». Облучение проводили в традиционном режиме, 5 раз в нед., при разовой очаговой дозе 2 Гр ежедневно (10 Гр в нед.). Величина суммарной очаговой дозы варьировала от 60 до 66 Гр. Еще одному больному дистанционная гамма-терапия в конвенциональном режиме проведена в самостоятельном варианте до суммарной очаговой дозы 66 Гр. В двух (8,3 %) наблюдениях одновременно с проведением дистанционной лучевой терапии выполнялась системная лекарственная терапия по схеме карбоплатин 400 мг/м² в/в капельно один раз в четыре нед. 4 (16,7 %) больным в режиме of label была назначена системная лекарственная терапия по схеме ленвантиниб 24 мг/день. Лечение не получили по тем или иным причинам 9 (37,5 %) пациентов.

Результаты

ОВ в исследуемой группе составила $7,6 \pm 0,7$ мес., см. рис.

Для пациентов, не получивших лечение ОВ составила $5,8 \pm 0,5$ мес. Для пациентов, получивших лечение ОВ составила $9,6 \pm 1,0$ мес. $p < 0,0001$. Отношение рисков = 0,23 (95 % доверительный интервал 0,08–0,70) свидетельствует в пользу большей выживаемости пациентов, получивших лечение. По показателю общей выживаемости ленвантиниб продемонстрировал значимое увеличение в общей группе пациентов — до 15 мес.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение. Пациент К., 22 года. Обратился в клинику МРНЦ им. А.Ф. Цыба с жалобой на наличие опухоли на передне-боковой поверхности шеи справа, которую самостоятельно обнаружил у себя в феврале 2016 г. Эхографически отмечалось, что ЩЖ увеличена за счет правой доли, которая замещена конгломератом гипоэхогенных узлов общими размерами $52 \times 28 \times 26$ мм. Паратрахеально справа измененные лимфоузлы до 9 мм, паравазально от нижней трети до средней трети аналогичные лимфоузлы до 40×17 мм. Выполнена пункционная биопсия. Заключение: в мазках обнаружены многочисленные полиморфные клетки злокачественного новообразования с гипо- и гиперхромной окраской хроматина ядра, с наличием одного и нескольких ядрышек. Клетки лежат преимущественно разрозненно. При иммуноцитохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена экспрессия TTF-1, очаговая экспрессия Tg и отсутствие экспрессии CK19, CD45, S100, мелан А, MB-45, однозначно высказаться о характере процесса не представляется возможным, с целью уточнения диагноза рекомендовано гистологическое, иммуногистохимическое исследования. Пациенту предложено



Варианты лечения и длительность ответа у пациентов с АРЦЖ

хирургическое лечение. 16.03.2016 выполнена операция — тиреоидэктомия, радикальная шейная лимфаденэктомия справа. Послеоперационный период протекал без особенностей. Гистологическое исследование: недифференцированный рак ЩЖ с инвазией в капсулу железы и прилежащие скелетные мышцы, множественные опухолевые эмболы в сосудах. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли выявлена Очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия мультицитокератина AE1/AE3, диффузная мембранно-цитоплазматическая экспрессия виментина, диффузная ядерная экспрессия TTF-1. На втором этапе комбинированного лечения 01.04.2016 выполнено лечение радиоактивным йодом СД 2,4 Гбк, отмечено накопление радиофармпрепарата в проекции щитовидного хряща менее 3 %. С 04.05.2016 по 03.06.2016 проведен курс ДЛТ на область удаленной ЩЖ и зоны регионарного лимфооттока СОД 50 Гр. На контрольных СКТ от 27.06.2016 в легких визуализируются множественные очаговые образования с неровными относительно четкими контурами от 1,5 мм до 10 мм, на шее по ходу сосудистых пучков с обеих сторон определяются лимфатические узлы от 4 мм до 8 мм. Выполнена их пункционная биопсия. Заключение: клетки злокачественного новообразования недифференцированного типа.

С 01.07.2016 назначена таргетная терапия, левантиниб 24 мг/день. ОВ без прогрессирования 15 мес.

Обсуждение

В немногочисленных ретроспективных исследованиях, в которых проводится анализ прогностических факторов АРЦЖ имеют место указа-

ния на непродолжительную, от нескольких недель до нескольких мес., ОВ в этой когорте больных [1, 2]. В таких ограниченных по времени условиях течения опухолевого процесса стратификации риска может оказаться весьма полезной. Это предоставило бы возможность определить тактику ведения пациентов от поддерживающей терапии до агрессивного лечения.

Международные клинические исследования продемонстрировали зависимость ОВ от ряда параметров. Так, в исследовании M. Naumart и соавт. с участием 699 больных АРЦЖ была выявлена взаимосвязь между стадией заболевания и ОВ. Для пациентов с IVA стадией она составила 9 мес., с IVB — 4,8 мес. и с IVC — 3 мес. [12].

Среди неблагоприятных прогностических значений ряд авторов называют пожилой возраст, наличие отдаленных метастазов, большой (>5 см) размер первичной опухоли, лейкоцитоз и др. [13]. Еще в одном многоцентровом исследовании, проведенном в Германии с участием 100 пациентов с АРЦЖ среди благоприятных прогностических факторов помимо возраста <70 лет и отсутствия отдаленных метастазов, указывают на полную резекцию опухоли [14]. Японская аналитическая группа провела проспективную оценку 74 наблюдений АРЦЖ, используя прогностический индекс (ПИ) для стратификации риска рецидива по четырем параметрам (макс. 4 балла): молниеносный характер опухолевого процесса, размер опухоли >5 см, отдаленные метастазы и лейкоциты > 10,000/мм³. Пациентам с низким ПИ (<1) было проведено более агрессивное лечение, включающее хирургическое вмешательство, ДЛТ и ХТ. ОВ пациентов с ПИ <1 была достоверно выше (442 дня) по сравнению с пациентами с ПИ ≥1 (113 дней) [13].

Из-за особенностей течения АРЦЖ показания к хирургическому лечению часто требуют персонализированного подхода. Согласно показателям Национальной базы данных рака (NCDB), почти у 40 % пациентов диагноз не был верифицирован до операции, что приводило к ошибкам в выборе алгоритма лечения. H. Dralle и соавт. предлагают во всех случаях АРЦЖ без распространения на верхние дыхательные и пищеварительные пути выполнять операцию, тогда как пациенты с инвазивным ростом опухоли на структуры гортани, трахею и пищевод не должны рассматриваться для хирургического вмешательства на первом этапе лечения [15]. P. Goffredo и соавт., анализируя результаты лечения в группе из 680 пациентов с АРЦЖ, пролеченных в период с 2003 по 2006 гг., пришли к следующим результатам. В группе пациентов с IVA стадией полного удаления опухоли удалось достичь в 60 % случаев, тогда как при IVB и IVC стадиях в 36 % и 30 %. Тем не менее, ОВ среди пациентов после хирургического вмешательства была значимо выше 9,7 мес. по сравнению с 3,0 мес. среди пациентов, которым лечение не проводилось [16].

В течение последнего десятилетия многими авторами инициируются мультимодальные подходы лечения АРЦЖ, включающие ДЛТ, ХТ, таргетную терапию. Обширный анализ Национальной базы данных рака (NCDB) 1288 пациентов показал, что выживаемость была значимо выше у пациентов с ДЛТ в СОД 45 Гр и более по сравнению с кагортой где СОД была менее 45 Гр, или ДЛТ вовсе не проводилась [17]. В другом исследовании в группе из 40 пациентов, перенесших хирургическое лечение, ДЛТ и ХТ выживаемость была достоверно выше 10,5 мес. при СОД 50 Гр и более по сравнению с 3 мес., где СОД была менее 50 Гр [18]. Интересные данные были получены N. Lowe и соавт. Пациенты, получившие ДЛТ и ХТ имели значительно более длительную выживаемость, в среднем 220 дней, по сравнению с пациентами, где было выполнено хирургическое лечение и проведена ДЛТ — медиана 176 дней, а также с пациентами, получившими только ДЛТ — медиана 58,5 дней [19]. ДЛТ в сочетании с ХТ продемонстрирована преимущество в изучаемой нами группе, однако в отличие от представленных отчетов СОД колебались в пределах 60–66 Гр.

Клинических исследований, где проводится сравнительный анализ различных схем ХТ у пациентов с АРЦЖ, немного. J. Wendler и соавт. сообщили о более продолжительной выживаемости больных, 56 и 100 наблюдений, в схему лечения которых была включена ХТ, нежели без нее [14]. T. Higashiyama и соавт. репортировали о хороших результатах лечение 13 пациентов, получавших паклитаксел еженедельно до и после операции и последующей ДЛТ [20]. Частота объективных от-

ветов составила 33 %, причем у одного пациента был зарегистрирован полный ответ. В настоящее время продолжается изучение терапевтической роли комбрестатина-А4Р (фосфбретабулин), тубулинсвязывающего белка, обладающего антиваккулярным действием. В группе из 80 пациентов оценивалась эффективность и безопасность комбинации фосфбретабулина, карбоплатина и паклитаксела вводимых каждые 3 нед. в течение 6 циклов по сравнению с контрольной группой, где пациенты не получали фосфбретабулин. Пациенты в группе фосфбретабулина имели медиану выживаемости 5,2 мес. по сравнению с 4 мес. в контрольной группе и годовую выживаемость 25,9 % по сравнению 8 % в контрольной группе. Из дополнительных факторов, увеличивающих выживаемость, были ранее проведенное хирургическое лечение (медиана выживаемости 8,2 мес. в группе фосфбретабулина и 3 мес. в контрольной группе) и возраст менее 60 лет (медиана выживаемости 10,9 мес. в группе фосфбретабулина и 6,8 мес. в контрольной группе) [21].

В настоящее время осмысление генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток, так называемый генетический портрет опухоли, понимание которого обеспечит возможность подбора направленной, в т. ч. таргетной терапии. Чтобы добиться более лучшей выживаемости пациентов с АРЦЖ, в Германии был разработан протокол лечения этой категории больных, который позволяет стандартизировать терапию с приемлемой токсичностью в случаях нерезектабельных форм. Применять хирургическое лечение в комбинации с ДЛТ, а также обязательным мутационным скринингом для проведения при необходимости таргетной терапии.

В отдельных обзорах продемонстрировано преимущество ингибиторов BRAF — вемуруфениба и сорафениба [22]. В исследовании V. Subbiah и соавт. сообщается о впечатляющем общем ответе — 69 %, на лечение добрафенибом в сочетании с траметинибом [23]. M. Tahara и соавт. опубликовали данные о 17 пациентах АРЦЖ, получавших ленватиниб. Медиана выживаемости составила 10,6 мес., а частота объективных ответов 24 % [24]. В нашей группе мы не наблюдали частичных или полных ответов, вместе с тем у двух больных была достигнута длительная стабилизация, при этом профиль безопасности препарата был приемлемым.

Заключение

Алгоритмы лечения резектабельного АРЦЖ по-прежнему предусматривают использование методов локального контроля (хирургическое ле-

чение, лучевая терапия) в сочетании с адъювантной терапией. Однако у большинства пациентов имеются нерезектабельные местнораспространенные и метастатические формы заболевания.

Опираясь на полученные нами данные, можно сделать вывод о повышении показателя общей выживаемости при использовании леватибиба в лечении больных АРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337–86. doi:10.1089/thy.2020.0944.
- Maniakas A, Zafereo M, Cabanillas ME. Anaplastic thyroid cancer: new horizons and challenges. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51(2):391–401. doi:10.1016/j.ecl.2021.11.020.
- Ranganath R, Shah MA, Shah AR. Anaplastic thyroid cancer. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2015;22(5):387–91. doi:10.1097/MED.000000000000189.
- Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(3):1052–66. doi:10.1172/jci85271.
- Latteyer S, Tiedje V, König K, et al. Targeted next-generation sequencing for TP53, RAS, BRAF, ALK and NF1 mutations in anaplastic thyroid cancer. *Endocrine*. 2016;54(3):733–41. doi:10.1007/s12020-016-1080-9.
- Tiedje V, Ting S, Herold T, et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(26):42613–20. doi:10.18632/oncotarget.17300.
- Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1978;41(6):2267–75. doi:10.1002/1097-0142(197806)41:6<2267::aid-cnrcr2820410627>3.0.co;2-7.
- Zhang Z, Liu D, Murugan AK, et al. Histone deacetylation of NIS promoter underlies BRAF V600E-promoted NIS silencing in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(2):161–73. doi:10.1530/ERC-13-0399.
- Lee J, Hwang JA, Lee EK. Recent progress of genome study for anaplastic thyroid cancer. *Genomics Inform*. 2013;11(2):68–75. doi:10.5808/GI.2013.11.2.68.
- Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(8):926–32. doi:10.1634/theoncologist.2013-0072.
- Li Y, Zhang J, Zhou H, Du Z. Anticancer effects of natural phytochemicals in anaplastic thyroid cancer (Review). *Oncol Rep*. 2022;48(3):156. doi:10.3892/or.2022.8368.
- Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(17):3133–9. doi:10.1002/cncr.28187.
- Orita Y, Sugitani I, Amemiya T, et al. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery*. 2011;150(6):1212–9. doi:10.1016/j.surg.2011.09.005.
- Wendler J, Kroiss M, Gast K, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):521–529. doi:10.1530/EJE-16-0574.
- Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):347–75. doi:10.1007/s00423-013-1057-6.
- Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, et al. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4166–74. doi:10.1245/s10434-015-4742-6.
- Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123(9):1653–1661. doi:10.1002/cncr.30493.
- Dumke AK, Pelz T, Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9:90. doi:10.1186/1748-717X-9-90.
- Lowe NM, Loughran S, Slevin NJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: the addition of systemic chemotherapy to radiotherapy led to an observed improvement in survival--a single centre experience and review of the literature. *Scientific World Journal*. 2014;674583. doi:10.1155/2014/674583.
- Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(1):7–14. doi:10.1089/thy.2009.0115.
- Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014;24(2):232–40. doi:10.1089/thy.2013.0078.
- Marten KA, Gudena VK. Use of vemurafenib in anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(10):1430–3. doi:10.1080/15384047.2015.1071734.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic braf v600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7–13. doi:10.1200/JCO.2017.73.6785.
- Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25. doi:10.3389/fonc.2017.00025.

Поступила в редакцию 27.06.2022

Прошла рецензирование 11.01.2023

Принята в печать 16.02.2023

*P.A. Isaev¹, V.V. Polkin¹, A.A. Ilyin¹, N.V. Severskaya¹,
A.K. Plugar¹, S.O. Podvyaznikov², S.A. Ivanov^{1,4},
A.D. Kaprin^{3,4}*

Anaplastic thyroid cancer: a case series study

- Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, the Russian Federation
- N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
- National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
- People's Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

We conducted a retrospective analysis of the treatment of anaplastic thyroid cancer (ATC) in 24 patients between May

2014 and July 2021. The study included 24 patients aged 22 to 81 years, 15 (62.5 %) female and 9 (37.5 %) male. Among them, 14 (58.3 %) underwent surgical treatment. In the postoperative period, 8 (33.3 %) patients received a course of radioiodine therapy with a total dose (TD) of 3-4 GBq. Seven (29.2 %) patients underwent external beam radiation therapy (EBRT), while in 2 (8.3 %) cases, chemotherapy (CT) with carboplatin was administered concomitantly with EBRT. Four (16.7%) patients were treated with lenvatinib. Nine (37.5 %) patients did not

receive treatment due to various reasons. In untreated patients, overall survival (OS) was 5.8 ± 0.5 months. For patients who received treatment, OS was 9.6 ± 1.0 months. $p < 0.00095$.

Keywords: anaplastic thyroid cancer

For citation: Isaev PA, Polkin VV, Ilyin AA, Severskaya NV, Plugar AK, Podvyaznikov SO, Ivanov SA, Kaprin AD. Anaplastic thyroid cancer: a case series study. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):253–258. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-253-258

Сведения об авторах

**Исаев Павел Анатольевич*, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; тел.: +7(903)817-41-94, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>, eLibrary SPIN-код: 2181-4935.

Полькин Вячеслав Викторович, канд. мед. наук, зав. отделения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; тел.: +7(910)863-72-83, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>, eLibrary SPIN: 5604-2012.

Ильин Алексей Амурович, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; тел.: +7(903)817-41-94, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>, eLibrary SPIN: 2493-6490.

Северская Наталья Викторовна, д-р. мед. наук, проф., заведующая отделением «Инвитро» МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; тел.: +7(985)644-64-03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>.

Плугарь Алиса Кареновна, ординатор, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; тел.: +7(980)512-84-84, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>.

Иванов Сергей Анатольевич, директор, д-р мед. наук, проф. РАН МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, проф. кафедры онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, 249031, Калужская обл., Обнинск, ул. Жукова, 10; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Каприн Андрей Дмитриевич, ген. директор, акад. РАН, д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики имени В.П. Харченко медицинского института РУДН, 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

**Isaev Pavel Anatolevich*, MD, DSc (Med.), Leading Researcher, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, tel.: +79038174194, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9831-4814; eLibrary SPIN-код: 2181-4935.

Polkin Vyacheslav Viktorovich, PhD (Med.), Head of the Department, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia; tel.: +79108637283, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>, eLibrary SPIN: 5604-2012.

Ilyin Alexey Amurovich, MD, DSc (Med.), Leading Researcher, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, tel.: +79038174194, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>; eLibrary SPIN: 2493-6490.

Severskaya Nataliya Viktorovna, MD, DSc (Med.), Head of the Department Invitro, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, tel.: +7-985-644-64-03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>.

Plugar Alice Karenovna, Clinical Resident, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, tel.: +79805128484, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>.

Ivanov Sergey Anatolevich, MD, DSc (Med.), Prof. of RAS, Director, A. Tsyb MRRC- Branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Kaprin Andrey Dmitrievich, MD, DSc (Med.), Academician of RAS, Director General; Prof. of National Medical Research Radiological Centre of the MoH of Russia; Head of the Department of Oncology and X-ray Radiology named after V. P. Kharchenko, Institute of Medicine - RUDN University; 4 Koroleva st., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.



*В.И. Штин¹, В.А. Новиков¹, Е.Ц. Чойнзонов¹, Е.С. Марченко²,
 М.Н. Стахеева¹, Т.Я. Кучерова¹, К.Ю. Меньшиков¹, О.В. Черемисина¹,
 О.В. Грибова¹*

Эндопротезирование стенок орбиты имплантатами из никелида титана в онкологической практике: аспекты течения репаративных процессов и возможность управления последними

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

²Лаборатория сверхэластичных биоинтерфейсов Томского государственного университета, г. Томск

Цель исследования. Изучить влияние эндопротезирования с применением имплантатов из никелида титана на течение процессов заживления раневой поверхности после удаления опухолей полости носа и околоносовых пазух и возможность управления последними.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 пациентов, получавших комбинированное лечение по поводу злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух T₃₋₄N₀₋₁M₀ в НИИ онкологии г. Томска с 2002 по 2021 гг. включительно. Все пациенты были подразделены на 3 группы в соответствии с видом имплантатов из никелида титана, которые использовались для восстановления стенок глазницы. Для купирования воспалительных изменений в послеоперационной полости, пациентам 1 и 2 групп проводилась магнитолазерная терапия с применением комбинированной установки «Милта-Ф». С целью определения влияния разных типов имплантатов на заживление раневой поверхности проводилось динамическое эндоскопическое наблюдение за послеоперационной полостью с забором материала на цитологическое и гистологическое исследование. Оценка эффективности проводимых реабилитационных мероприятий основывалась на данных клинических наблюдений за раневой поверхностью, изучения особенностей течения репаративных процессов и выявления осложнений, а также на основании изменений местного иммунитета на уровне цитокинового звена.

Результаты исследования. В ходе исследования была установлена прямая взаимосвязь между структурой имплантата и количеством осложнений эндопротезирования. Наибольшее количество осложнений было выявлено при использовании пористых имплантатов (33 %). Применение тканевых имплантатов позволило снизить количество осложнений

до 26 %. Наиболее хорошие результаты удалось достигнуть при использовании третьего вида имплантатов — тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы (6 %). Помимо этого, было установлено, что применение магнитолазерной терапии в послеоперационном периоде способствовало активизации факторов неспецифической защиты и оказывало положительное влияние на иммунный статус в области раневой поверхности.

Ключевые слова: опухоли полости носа и околоносовых пазух; реабилитация; имплантаты из никелида титана; репаративные процессы; магнито–лазерная терапия; местный иммунитет; цитокины

Для цитирования: Штин В.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Ц., Марченко Е.С., Стахеева М.Н., Кучерова Т.Я., Меньшиков К.Ю., Черемисина О.В., Грибова О.В. Эндопротезирование стенок орбиты имплантатами из никелида титана в онкологической практике: аспекты течения репаративных процессов и возможность управления последними. Вопросы онкологии. 2023;69(2):259-267. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-259-267

Введение

Опухоли полости носа и околоносовых пазух, не смотря на свою редкость, являются одной из самых сложных проблем в современной онкологии [1, 2, 3]. Это связано с длительным бессимптомным течением, следствием чего является позднее выявление опухолевого процесса, обширно поражающего структуры лицевого скелета и основания черепа [4, 5, 6]. Распространенность опухолевого процесса приводит к необходимости выполнения травматичных комбинированных и расширенных операций, которые приводят к выраженным функциональным и косметическим нарушениям и требуют

дополнительных реконструктивных мероприятий [3, 7, 8]. В связи с этим неотъемлемой частью хирургического лечения распространенных опухолей полости носа и околоносовых пазух является реконструкция костных структур лицевого [9, 10, 11, 12] и мозгового черепа наиболее подходящими для этих целей имплантатами [13, 14], а также восстановление мягких тканей лица [8]. Особенности течения раневого процесса в послеоперационной полости после резекций верхней челюсти значительно отличаются от таковых при вмешательствах в других областях организма [15, 16, 17]. В формировании клинической картины течения репаративных процессов определяющую роль играет дисбаланс взаимоотношений факторов защиты слизистых и микрофлоры полости носа и околоносовых пазух, полости рта на фоне опухолевого процесса [6, 8, 17, 18]. Помимо этого, выявляются дистрофические изменения в тканях, окружающих опухоль, на фоне проводимого химиолучевого лечения [3, 6, 7]. Все указанные факторы, а также снижение общей реактивности организма на фоне опухолевого процесса, приводят к развитию выраженных воспалительных изменений в области раневой поверхности [19, 20] после удаления опухолей полости носа и околоносовых пазух [3, 6, 7]. Воспаление при наличии первичной дистрофии тканей приводит к большому количеству осложнений восстановительного лечения и имплантации [10, 12, 13].

Все это позволяет понять важность и сложность проблемы восстановительного лечения и имплантации у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух, в которой остается еще много неясных и неоднозначно трактуемых вопросов.

Цель исследования — изучить влияние эндопротезирования с применением имплантатов из никелида титана на течение процессов заживления раневой поверхности после удаления опухолей полости носа и околоносовых пазух и возможность управления последними.

Материалы и методы

Работа была утверждена на заседании этического комитета Протокол № 5. от 18.09.17. Все пациенты подписали информированное согласие. В ходе исследования проведен анализ историй болезни 60 пациентов, получавших лечение по поводу злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ в НИИ онкологии г. Томска с 2002 по 2021 гг. включительно. Все пациенты получили комбинированное лечение с включением предоперационной лучевой терапии и операции с восполнением костных структур средней зоны лица и глазницы имплантатами из никелида титана. При выборе типа имплантата учитывались особенности резекции стенок глазницы. Все пациенты были подразделены на 3 группы в соответствии с методом имплантации и наличием или отсутствием дополнительно магнитолазерного воздействия (рис. 1). На первом этапе развития методов реконструкции восстановление стенок орбиты выполнялось с помощью пористых эндопротезов из никелида титана (группа 1, n = 15). Пористые имплантаты изготавливались на основании антропометрических измерений из пористого никелида титана (ТН – 10) толщиной

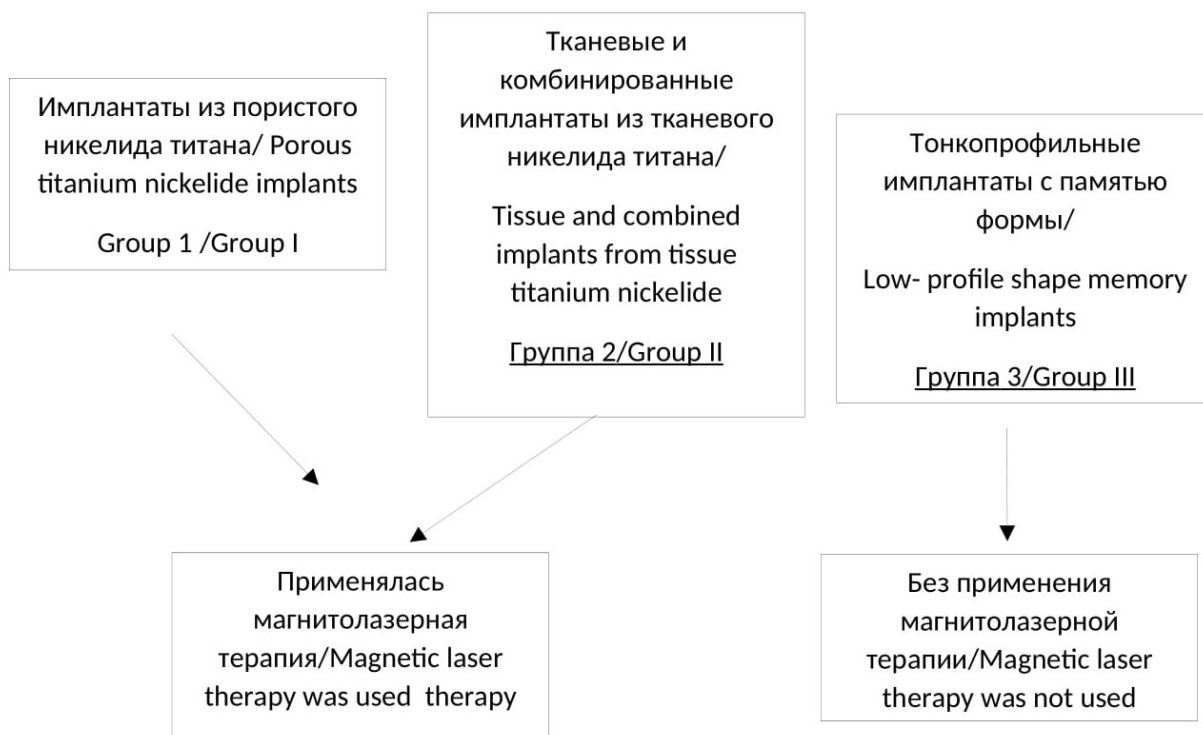


Рис. 1. Дизайн исследования. Распределение пациентов по группам в зависимости от применяемого метода протезирования и магнитолазерной терапии

0,3–0,4 мм. Отсутствие полного соответствия структурам протезируемого участка, а также толщина пластины пористого имплантата, приводили к развитию ряда осложнений имплантации и заставляли искать новые пути решения этой проблемы. Вторым этапом в разработке методики реконструкции стенок орбиты был способ восстановительного лечения с применением индивидуальных пористых и тканевых имплантатов (рис. 2), изготавливаемых на основании стереолитографической модели черепа пациента, а также комбинации последних (группа 2, $n = 15$). Таким образом, удалось повысить прецизионность имплантации. В ходе операции после резекции пораженных опухолью костных структур, имплантат укладывался на края костного дефекта и заводился за надкостницу, конгруэнтно к тканям восстанавливаемой зоны. Для придания жесткости тканевым имплантам, последние укреплялись балкой из пористого никелида титана шириной 0,5 см. Для купирования воспалительных изменений в послеоперационной полости пациентам 1 и 2 групп проводилась магнитолазерная терапия с применением комбинированной установки «Милта-Ф». Терапия начиналась с 8–10 сут после операции, ежедневно в течение 5–7 дней. Длительность процедуры составляла от 30 с до 2 мин, в зависимости от объема операции и выраженности воспалительных изменений раневой поверхности. Оценка эффективности магнитолазерной терапии основывалась на данных клинических наблюдений за раневой поверхностью, а также на основании изменений местного иммунитета на уровне цитокинового звена. Забор смывов из послеоперационной полости проводился на 10 сут после операции и в дальнейшем каждые 5 сут. до 1 мес. после операции. Содержание цитокинов в смывах из послеоперационной полости оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Удалось проследить изменения показателей: интерлейкинов (ИЛ) 1, 4, 8; фактора некроза опухолей-альфа (ФНО α) и интерферона — гамма (ИФ γ). Температура и другие условия хранения проб соответствовали всем требованиям, необходимым для получения достоверных результатов. Исследование проводилось с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации цитокинов, произведенных ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ». Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ «Statistica». Для проверки законов распределения исследуемых переменных на нормальность использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий выборок использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Наличие большого числа воспалительных реакций, а также необходимость постоянного контроля за послеоперационной полостью для предотвращения осложнений при использовании пористых и тканевых имплантатов, привели к появлению и клинической апробации индивидуальных тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы, используемых нами в настоящее время (группа 3, $n = 30$). В этой группе пациентов имплантаты изготавливались с применением компьютерного моделирования с учетом предполагаемого костного дефекта. Из поверхностно-пористой проволоки из никелида титана изготавливали рамку, которая имела заданные углы изгиба, эквивалентные изгибам костных структур. На каркас импланта закреплялась плетеная ячеистая ткань из никелида титана при помощи нити из никелид-титана. Данный способ изготовления имплантата придает ему малый вес, выраженную каркасную функцию, обеспечиваемую жесткостью рамки из никелида титана. Помимо этого, ячеистость ткани и поверхностная пористость проволочной рамки способствуют лучшей биоинтеграции с тканями организма. Имплантат помещался на края костного дефекта, заводясь под над-

костницу, и укреплялся титановыми шурупами (рис. 3). В данной группе пациентов в связи с низким количеством воспалительных осложнений магнитолазерная терапия не проводилась. С целью определения влияния разных типов имплантатов на заживление раневой поверхности проводилось динамическое эндоскопическое наблюдение за послеоперационной полостью с забором материала на цитологическое и гистологическое исследование. Осмотры выполнялись на 9–10 сут после операции и далее каждые 10 сут до полного заживления раневой поверхности. Оценивались особенности течения репаративных процессов, а также выявленные осложнения.

Результаты исследования

В процессе видеозендоскопического наблюдения за течением репаративных процессов в области раневой поверхности мы опирались на общепризнанные три основных периода заживления:

- Расплавление некротических масс и очищение раневого дефекта через воспаление.
- Пролиферация соединительно-тканевых элементов с формированием грануляционной ткани.
- Фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и эпителизацией последнего.

В нашем исследовании удалось проследить все этапы заживления послеоперационной раневой поверхности. Также было установлено, что процессы заживления напрямую зависят от объема резекции верхней челюсти и вида имплантации. У пациентов контрольной группы (I группа) процессы заживления протекали наиболее длительно. Раневая поверхность очищалась от некротических масс на 17-е сут после операции. Грануляционная ткань закрывала зону имплантата на 40 сут после операции. И лишь через 3 мес. после операции происходило фиброзирование грануляционной ткани с образованием рубца и эпителизацией. Длительность процессов заживления способствовала присоединению вторичной инфекции и развитию воспаления в зоне имплантата, которое наблюдалось в 100 % случаев применения имплантатов из пористого никелида титана. Это приводило к необходимости постоянной обработки зоны эндопротеза растворами антисептиков, увеличивало длительность и осложняло течение восстановительного периода. Решить проблему воспаления в зоне имплантации помогло применение магнитолазерного воздействия. У всех пациентов, которым выполняли магнитолазерную терапию, наблюдалось более гладкое течение процессов заживления послеоперационной полости. Помимо этого, применяемый метод коррекции воспаления в области раневой поверхности позволил избежать отторжения эндопротезов.

У пациентов 2 группы, которым проводилось восстановление стенок глазницы с применением



Рис. 2. Индивидуальный имплантат из никелида титана, изготовленный по стереолитографической модели пациента



Рис. 3. Индивидуальный тонкопрофильный имплантат, изготовленный на основании стереолитографической модели черепа пациента

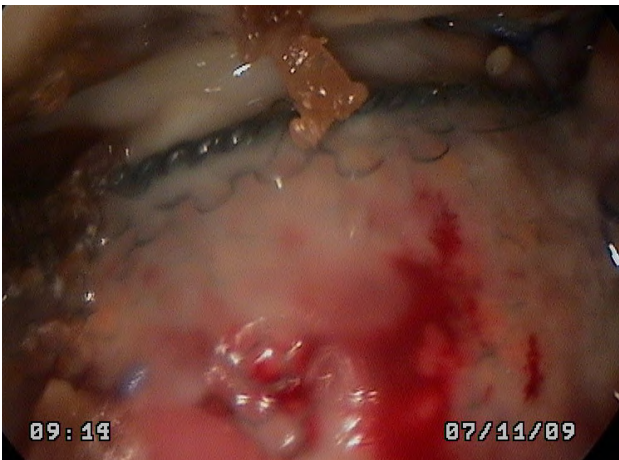


Рис. 4. Эндофотография области тонкопрофильного эндопротеза на 10 сут после лечения. Выделен участок имплантата, не покрытый грануляционной тканью

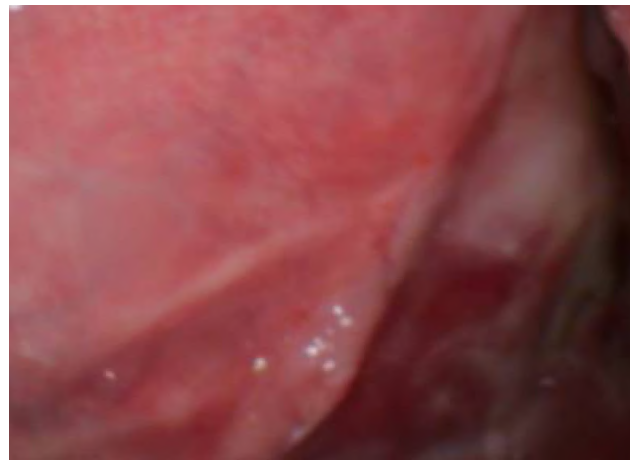


Рис. 5. Эндофотография области тонкопрофильного эндопротеза на 50 сут после лечения. Полная эпителизация зоны имплантации

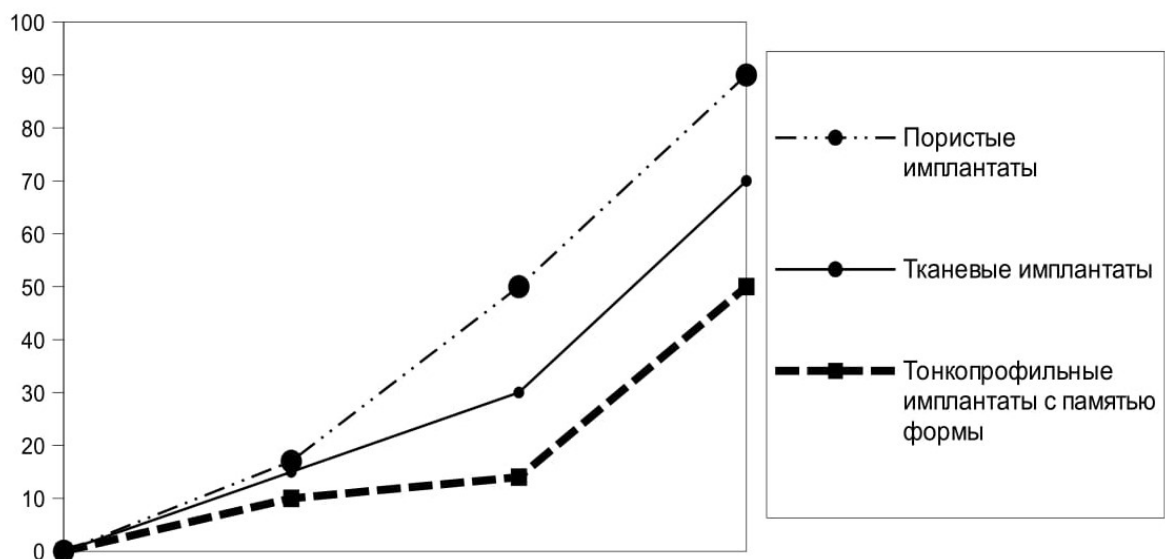


Рис. 6. Сроки заживления послеоперационной раневой поверхности в исследуемой и контрольной группах

тканевых эндопротезов, на 15-е сут происходило очищение раны. Грануляционная ткань уже на 25–30-е сут полностью закрывала послеоперационную раневую поверхность и имплантат. Процессы заживления с фиброзированием грануляционной ткани и эпителизацией заканчивались в среднем через 70 дней после операции. Меньшая толщина имплантата, а также полная конгруэнтность с реципиентной зоной способствовали более раннему заживлению раневой поверхности с меньшим количеством воспалений в послеоперационной полости. Воспалительные изменения в данной группе наблюдались в 30 % случаев, купировались местным противовоспалительным лечением и магнитолазерной терапией.

В группе пациентов с применением современных тонкопрофильных имплантатов с памятью формы (3 группа) структура и форма имплантата исключала необходимость длительного прорастания тканей реципиентной зоны в эндопротез. В связи с этим уже через 14 дней грануляционная ткань покрывала практически всю зону имплантации (рис. 4). И эпителизация раневой поверхности обычно заканчивалась на 40–50 сут (рис. 5). Воспаление в зоне имплантации было установлено у 2 пациентов (6 %), последнее было купировано местным противовоспалительным лечением. Таким образом, предложенная конструкция имплантатов позволяет предотвращать воспалительные осложнения в большинстве случаев.

Офтальмологическое обследование позволило выявить смещение пористых имплантатов относительно вертикальной оси от 3 до 15 мм в 5 случаях (33 %). У двух пациентов данная ситуация потребовала выполнения удаления имплантата с последующей коррегирующей операцией. Дислокация тканевых имплантатов выявлена у 4 пациентов (26 %). Степень смещения составила от 4 до 11 мм относительно вертикальной оси. Смещение имплантатов было установлено на 2–3 нед. после операции. Отсутствие ребер жесткости приводило к недостаточной конгруэнтности с реципиентной зоной, что способствовало смещению имплантата на фоне воспаления. В 3 случаях степень смещения потребовала выполнения отсроченной хирургической коррекции. При использовании тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы смещение наблюдалось в двух случаях (6 %). Данное осложнение у одного пациента удалось купировать местным противовоспалительным лечением. В одном случае возникла необходимость удаления имплантата с последующей отсроченной хирургической реабилитацией.

Для изучения местного иммунитета в области раневой поверхности было выполнено исследование цитокинового профиля в смывах

из послеоперационной полости. Показано, что уровень интерферона-гамма (ИФН- γ) не претерпевал значимых изменений на фоне проведения магнитолазерной терапии. Проведение данного вида лечения приводило к стабилизации содержания ИЛ-4 и увеличению уровня ИЛ-1 по сравнению с пациентами без физиотерапии ($p = 0,08$ и $p = 0,07$ соответственно). Наибольший интерес привлекала динамика ИЛ-8: на фоне магнитолазерной терапии содержание данного цитокина возрастало к 25 сут после операции и достигало статистической значимости с группой сравнения ($p = 0,03$). Уровень ФНО- α у пациентов с магнитолазерным воздействием постепенно повышался к 25 сут после операции. В то же время у пациентов без магнитолазерной терапии, будучи наиболее высоким на 10-е сут наблюдения, к 25-м сут снижался до нулевых значений. Различия содержания ФНО- α в смывах из послеоперационной полости имели тенденцию к статистической значимости ($p = 0,07$).

Обсуждение

В ходе исследования была установлена прямая взаимосвязь между структурой имплантата и количеством воспалительных осложнений эндопротезирования. Было выявлено, что большая толщина имплантата способствовала более сложному и длительному течению восстановительных процессов в послеоперационной полости, а также увеличению числа осложнений. Полное заживление раневой поверхности с эпителизацией при использовании пористых имплантатов заканчивалось через 3 мес. после операции. Пористая структура пластины никелида титана служила «губкой» для инфекционных агентов, и сама в дальнейшем пролонгировала воспаление. Более положительно показали себя имплантаты из тканевого никелида титана. Особенности структуры имплантатов способствовали более быстрой интеграции с тканями раневой поверхности. Процессы фиброирования грануляционной ткани с эпителизацией заканчивались в среднем через 70 дней после операции. Сокращение длительности репаративных процессов способствовало уменьшению процента осложнений до 26 % по сравнению с пористыми имплантами, где осложнения были выявлены в 33 %. Наиболее хорошие результаты удалось достигнуть при использовании третьего вида имплантатов, сочетающих в себе выраженную каркасную функцию пористых имплантатов и тонкость тканевых. На графике (рис. 6) видно, что использование тонкопрофильных имплантатов с памятью формы позволило сократить длительность репаративных процессов практически вдвое, по сравнению с пористыми имплантатами.

Эпителизация раневой поверхности обычно заканчивалась на 40–50 сут после операции. Осложнения в указанной группе составили 6 %. Таким образом, в ходе исследования нам удалось выявить наиболее эффективные методы восстановления костных структур для каждого вида имплантатов. Пористые имплантаты из никелида титана лучше зарекомендовали себя при протезировании вне контакта с послеоперационной полостью в связи с особенностями структуры и толщиной. А для восстановления стенок глазницы, когда высок риск контаминации микробной флорой зоны имплантации, предпочтительнее использование индивидуальных тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы.

Противовоспалительная терапия, проводимая в послеоперационный период, очевидно, способна оказать дополнительное воздействие в противоопухолевом лечении основного заболевания. В данном аспекте, увеличение ФНО- α , который обладает прямым противоопухолевым действием в отношении трансформированных клеток, а также индуцирует иммунный ответ с помощью Т-хелперов 1 (Th1), способствовало более благоприятному течению репаративных процессов. Выявленная на фоне проведения терапии с использованием магнитолазера стабилизация уровня ИЛ-4 также может быть расценена как позитивный эффект данного лечения, поскольку данный цитокин с выраженной иммуносупрессорной активностью, не оказывал пикового негативного влияния на противоопухолевые эффекты ФНО- α [19, 20, 21].

Таким образом, было выявлено два пути управления процессами заживления раневой поверхности: 1) использование тонкопрофильных имплантатов с памятью формы; 2) применение магнитолазерной терапии в послеоперационном периоде, способствующей активизации факторов неспецифической защиты и оказывающей положительное влияние на иммунный статус в области раневой поверхности. Применение разработанного метода реабилитации позволило предотвратить гнойно-септические осложнения за счет активации репаративных процессов, способствовало более раннему очищению раневой поверхности от некротических тканей и сокращению сроков полного заживления раны.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования нам удалось установить прямую взаимосвязь течения восстановительных процессов в послеоперационной полости и типа имплантата из никелида титана. Это позволило определить наиболее эффективные методы восстановления костных

структур для каждого вида имплантатов. Пористые имплантаты из никелида титана лучше зарекомендовали себя при протезировании вне контакта с послеоперационной полостью. А для восстановления стенок глазницы, когда высок риск контаминации микробной флорой зоны имплантации, предпочтительнее использование индивидуальных тонкопрофильных имплантатов из никелида титана с памятью формы. Помимо этого, была установлена возможность управления процессами воспаления в послеоперационной полости посредством магнитолазерной терапии, а также установлено положительное влияние последней на изменения местного иммунитета.

Вклад авторов

Штин В.И. — разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Новиков В.А. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Чойнзонов Е.Л. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Марченко Е.С. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Стахеева М.Н. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка;

Кучерова Т.Я. — анализ полученных результатов, статистическая обработка;

Меньшиков К.Ю. — анализ полученных результатов, статистическая обработка;

Черемисина О.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Грибова О.В. — анализ полученных результатов, статистическая обработка.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках проекта Государственного задания Минобрнауки России «Проект № FSWM-2020-0022»

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Malignant tumours. 2021;10(3s2-1):93–108 [Bolotina LV, Vladimirova LY, Dengina NV, et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. Malignant Tumours. 2021;10(3s2-1):93-108 (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019

- году. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2020:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen MNIOL - branch of the FMBA of Russia. 2020:239 (In Russ.)].
3. Buentzel J, Glatzel M, Kuettner K, et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC). *Radiotherapy and oncology*. 2004;73(Suppl. 1):716.
 4. Dutta R, Dubal P, Svider P, et al. Sinonasal malignancies: A population-based analysis of site-specific incidence and survival. *Laryngoscope*. 2015;125(11):2491-2497. doi:10.1002/lary.25465.
 5. Shah JP, Patel SG, Singh B. *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology*. Elsevier. 2020:896.
 6. Fu K, Liu Y, Gao N, et al. Reconstruction of maxillary and orbital floor defect with free fibula flap and whole individualized titanium mesh assisted by computer techniques. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(8):1791.e1-1791.e9. doi:10.1016/j.joms.2017.03.054.
 7. Медведев Ю.А., Сергеев Ю.Н., Янь Синь и др. Применение имплантатов из тканей никелида титана для реконструкции передней и боковой стенки верхнечелюстного синуса. *Российский стоматологический журнал*. 2014;18(5):20-23. [Medvedev YA, Sergeev YN, Yan Xin, et al. Use of nickel-titanium tissue implants for reconstruction of the anterior and lateral walls of the maxillary sinus. *Russian Journal of Dentistry*. 2014;18(5):20-23 (In Russ.)].
 8. Вишневский А.А., Казбанов В.В., Баталов М.С. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами. *Хирургия позвоночника*. 2016;13(1):50-58 [Vishnevsky A, Kazbanov V, Batalov M. Prospects of using titanium implants with predetermined osteogenic properties. *Hirurgiã pozvonočnika*. 2016; 13(1):50-8 (In Russ.)]. doi:10.14531/ss2016.1.50-58.
 9. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. *Хирургия позвоночника*. 2012;(3):72-83 [Kirilova IA, Sadovoy MA, Podorozhnaya VT. Comparative characteristics of materials for bone plasticity: composition and properties. *Hirurgiã pozvonočnika*. 2012;(3):72-83 (In Russ.)].
 10. Лекишвили М.В., Склянчук Е. Д., Акатов В.С. и др. Костно-пластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии. *Гений ортопедии*. 2015;(4):61-67 [Lekishvili MV, Sklyanchuk ED, Akatov VS, et al. Osteoinductive bone plastic materials in traumatology and orthopedics. *Orthopaedic Genius*. 2015;(4):61-67 (In Russ.)].
 11. Artas G, Gul M, Acikan I, et al A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration. *Braz Oral Res*. 2018;32:e59. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0059.
 12. Datta P, Ozbolat V, Ayan B, et al. Bone tissue bioprinting for craniofacial reconstruction. *Biotechnol Bioeng*. 2017;114(11):2424-2431. doi:10.1002/bit.26349.
 13. Demirkiran H. Bioceramics for osteogenesis, molecular and cellular advances. *Regenerative Biology of the Spine and Spinal Cord*. 2012;134-47. doi:10.1007/978-1-4614-4090-1_9.
 14. Zita Gomes R, Paraud Freixas A, Han CH, et al. Alveolar ridge reconstruction with titanium meshes and simultaneous implant placement: a retrospective, multicenter clinical study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5126838. doi:10.1155/2016/5126838.
 15. Chen B, Li W, Chen D, et al. Partial titanium mesh explantation cured post-cranioplasty implant-associated scalp infection. *J Clin Neurosci*. 2017;44:196-202. doi:10.1016/j.jocn.2017.06.060.
 16. Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases--A theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):220-8. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.04.014.
 17. Поляков А.П., Ребрикова И.В. Современная онкологическая классификация дефектов верхней и нижней челюстей, комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. *Опухоли головы и шеи*. 2017;7(4):10-23 [Polyakov AP, Rebrilkova IV. Modern oncological classification of defects of the upper and lower jaw, combined defects of the maxillofacial region. *Head and Neck Tumors*. 2017;7(4):10-23 (In Russ.)].
 18. Zhang L, Haddouti E-M, Welle K, et al. Local cellular responses to metallic and ceramic nanoparticles from orthopedic joint arthroplasty implants. *Int. J. Nanomedicine*. 2020;15:6705-20. doi:10.2147/ijn.s248848.
 19. Kzhyshkowska J, Gudima A, Riabov V, et al. Macrophage responses to implants: prospects for personalized medicine. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):953-62. doi:10.1189/jlb.5vnr0415-166r.
 20. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.

Поступила в редакцию 06.10.2022
 Прошла рецензирование 26.12.2022
 Принята в печать 16.02.2023

*V.I. Shtin¹, V.A. Novikov¹, E.L. Choyznzonov¹,
 E.S. Marchenko², M.N. Stakheeva¹,
 T.Ya. Kucheroval¹, K.Yu. Menshikov¹,
 O.V. Cheremisina¹, O.V. Griboval¹*

Orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in cancer patients: characteristics of reparative processes and the potential for their management

¹Cancer Research Institute, Tomsk NRCM, the Russian Federation
²Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation

Aim. To evaluate the effect of orbital wall reconstruction using titanium-nickelid implant (Ti-Ni implant) on the wound healing after surgery for nasal cavity and paranasal sinus cancers, and the possibility of managing this process.

Materials and methods. The study included 60 patients with stage T₃₋₄N₀₋₁M₀ nasal cavity and paranasal sinus cancers who received combined treatment at the Tomsk Cancer Research Institute from 2002 to 2021. All patients were divided into 3 groups according to the type of Ti-Ni implants used for orbital wall reconstruction. Magnetic-laser therapy with a combined MILTA-F device was administered to reduce inflammatory complications in the postoperative cavity for patients in groups 1 and 2. To assess the effect of different implant types on wound healing, dynamic endoscopic visualization was performed on the postoperative cavity, and samples were collected for cytological and histological examination. The ef-

ficacy of rehabilitation measures was evaluated based on clinical observations of the wound surface, the characteristics of wound healing process, and the detection of complications. Additionally, changes in the local immunity at the cytokine level were examined.

Results. The study revealed a direct correlation between the implant structure and the number of complications after reconstruction. The highest number of complications was detected when using porous implants (33 %). The use of mesh implants reduced the number of complications to 26 %. The best results were achieved when using the third type of implants, namely thin-profile TiNi implants with shape memory (6 %). In addition, it was found that the use of magneto-laser

therapy in the postoperative period contributed to the activation of non-specific defense factors and had a positive effect on the immune status in the wound surface area.

Keywords: nasal cavity and paranasal sinus cancers; reconstruction; implants from titanium nickelid; wound healing; magneto-laser therapy; local immunity; cytokines

For citation: Shtin VI, Novikov VA, Choynzonov EL, Marchenko ES, Stakheyeva MN, Kucheroва TYa, Menshikov KYu, Cheremisina OV, Gribova OV. Orbital wall reconstruction with titanium nickelide implants in cancer patients: characteristics of reparative processes and the potential for their management. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):259–267. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-259-267

Сведения об авторах

**Штин Валентин Игоревич*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения опухолей головы и шеи, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 8094-8995. AuthorID (РИНЦ): 557926, Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2774-6916>, shtinv@mail.ru.

Новиков Валерий Александрович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения опухолей головы и шеи, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 9350-3617. Researcher ID (WOS): D-9057-2012, Author ID (Scopus): 7402005343, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>, novikov@oncology.tomsk.ru.

Чойнзон Евгений Лхамцыренович, д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИ онкологии Томского НМИЦ, заведующий кафедрой онкологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия; SPIN-code: 2240-8730, Researcher ID (WOS): P-1470-2014, Author ID (Scopus): 6603352329, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.

Марченко Екатерина Сергеевна, д-р физ.-мат. наук, заведующая лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов Томского государственного университета, заведующая кафедрой прочности и проектирования на физико-техническом факультете Томского государственного университета; SPIN-code: 7116-2901, Researcher ID (WoS): E-9914-2017, Author ID (Scopus): 24832211500, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

Стахеева Марина Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 7804-0361, Researcher ID (WOS): C-6184-2012, Author ID (Scopus): 6505941716, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>, stakheyevaM@oncology.tomsk.ru.

Кучерова Татьяна Яковлевна, канд. мед. наук, науч. сотр. эндоскопического отделения, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 3026-7681, Researcher ID (WOS): C-9299-2012, Author ID (Scopus): 6701701975, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0893-5404>.

Меньшиков Кирилл Юрьевич, канд. мед. наук, врач эндоскопического отделения, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 9802-8530, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6364>, kiri_78@mail.ru.

Черемисина Ольга Владимировна, д-р мед. наук, заведующая эндоскопическим отделением, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 9579-2691, Researcher ID (WOS): C-9259-2012, Author ID (Scopus): 6602197938, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4708>.

Грибова Ольга Вячеславовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиологии, НИИ онкологии Томского НМИЦ, г. Томск, Россия; SPIN-код: 1405-1669, Researcher ID (WOS): D-7796-2012, Author ID (Scopus): 55917908000, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-427X>, gribova79@mail.ru.

**Shchin Valentine Igorevich*, MD, PhD (Med.), Senior Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; email: shtinv@mail.ru; SPIN-код: 8094-8995. Author ID (RSCI): 557926. Author ID (Scopus): 57046090900. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2774-6916>.

Novikov Valeriy Aleksandrovich, MD, DSc (Med.), Leading Researcher, Head and Neck Cancer Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; email: novikov@oncology.tomsk.ru; SPIN-код: 9350-3617. Researcher ID (WOS): D-9057-2012. Author ID (Scopus): 7402005343. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>.

Choynzonov Evgeny Lkhamatsyrenovich, MD, DSc (Med.), Prof., Member of the RAS, Director of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; SPIN-code: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.

Marchenko Ekaterina Sergeevna, DSc (Phys.-Math.), Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, Head of the Department of Strength and Design at the Faculty of Physics and Technology, Tomsk State University, Tomsk,

Russia; SPIN-code: 7116-2901. Researcher ID (WoS): E-9914-2017. Author ID (Scopus): 24832211500. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>.

Stakheeva Marina Nikolaevna, DSc (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; email: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru; SPIN-code: 7804-0361. Researcher ID (WOS): C-6184-2012. Author ID (Scopus): 6505941716. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-2240>.

Kucherova Tatiana Yakovlevna, MD, PhD (Med.), Researcher, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; SPIN-code: 3026-7681. Researcher ID (WOS): C-9299-2012. Author ID (Scopus): 6701701975. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0893-5404>.

Menshikov Kirill Yurievich, MD, PhD (Med.), Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; email: kiri_78@mail.ru. SPIN-code: 9802-8530. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6364>.

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD, DSc (Med.), Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; SPIN-code: 9579-2691. Researcher ID (WOS): C-9259-2012. Author ID: Scopus6602197938. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-4708>.

Gribova Olga Vyacheslavovna, MD, DSc (Med.), Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. email: gribova79@mail.ru; SPIN-code: 1405-1669. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-427X>. Researcher ID (WOS): D-7796-2012. Author ID (Scopus): 55917908000.



*М.М. Урезкова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,3}, А.С. Артемьева¹,
 А.Г. Кудайбергенова¹, В.В. Семиглазов^{1,2}, П.В. Криворотько¹, В.Ф. Семиглазов¹*

Результаты FISH-исследования HER2 при трижды-позитивном раке молочной железы

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

²ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Обоснование исследования. Точная идентификация *HER2*-амплифицированных опухолей имеет решающее значение для классификации и лечения пациентов с раком молочной железы. Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) является наиболее точным для определения амплификации гена *HER2*. FISH-исследование необходимо для корректной классификации в категорию трижды-позитивных карцином в случаях неопределенного статуса опухоли при ИГХ исследовании. Данные о биологии таких опухолей и ответе на терапию в этой группе пациентов немногочисленны и противоречивы, что делает эту тему интересной для исследования.

Цель исследования. Охарактеризовать распределение результатов FISH-исследования *HER2* в ER+/PR+ раке молочной железы.

Материал и методы. Было изучено 247 образцов ER+/PR+ опухолей молочной железы. Исследование амплификации гена *HER2* было выполнено с помощью метода флюоресцентной гибридизации *in situ*. Подсчитано среднее количество сигналов с центромеры 17 хромосомы и гена *HER2* на ядро клетки, а также их соотношение. Результаты распределены по группам амплификации.

Результаты. Распределение по группам амплификации в группе трижды-позитивных карцином было следующим: группа 1 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17 $\geq 2,0$, число сигналов *HER2*/ядро клетки $\geq 4,0$) — 91,7 %, группа 3 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17 $<2,0$, число сигналов *HER2*/ядро клетки $\geq 6,0$) — 7,3 %, группа 4 (соотношение сигналов *HER2*/CEN17 $<2,0$, число сигналов *HER2*/ядро клетки 4,0-6,0) — 0,91 %. «Неклассические» результаты FISH-исследования в трижды-позитивном раке молочной железы были выявлены в 92,8 % случаев. В группе ER+/PR+/HER2- карцином частота «неклассических» результатов составила 30,4 %.

Выводы. В группе трижды-позитивного рака молочной железы частота «неклассиче-

ских» результатов FISH-исследования в 9 раз превышает частоту таких результатов в общей когорте тестирования (по данным литературы) и в 2 раза превышает частоту таких результатов в группе ER+/PR+/HER2- карцином. Эти результаты могут быть следствием двунаправленной перекрёстной связи между сигнальными путями рецепторов эстрогенов и *HER2* и определять биологию данной группы опухолей. Ограниченные данные об интерпретации и клинической значимости «неклассических» результатов FISH-исследования затрудняют выбор лекарственной терапии у пациентов с раком молочной железы и определение прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы; FISH *HER2*; трижды-позитивный рак молочной железы

Для цитирования: Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Результаты FISH-исследования *HER2* при трижды-позитивном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(2):268-274. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-268-274

Введение

Сверхэкспрессия белка *HER2* (человеческий эпидермальный фактор роста 2 типа) наблюдается примерно в 10–20 % случаев рака молочной железы (РМЖ). До появления таргетной терапии наличие сверхэкспрессии *HER2* обуславливало более агрессивное течение этих опухолей. Появление терапии, направленной на *HER2*, значительно улучшило безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с опухолями, демонстрирующими гиперэкспрессию *HER2*. Однако, эти методы лечения являются дорогостоящими и не лишены побочных эффектов. Таким образом, точная идентификация *HER2*-амплифицированных опухолей имеет решающее значение для классификации и лечения этих пациентов.

Особое значение определение сверхэкспрессии HER2 имеет в группе ER+/PR+ опухолей молочной железы, т. к. добавление таргетных анти-HER2 препаратов к гормональной терапии увеличивает количество побочных эффектов лечения и может привести к резистентности опухоли к используемым группам препаратов.

Для выявления амплификации гена *HER2* в рутинной практике при неопределённом результате иммуногистохимического исследования используются методы гибридизации *in situ*, из которых флуоресцентный метод (FISH) является более точным.

Хотя, в большинстве случаев (табл. 2), FISH-исследование дает однозначный (или «классический») отрицательный или положительный результат как по соотношению, так и по среднему количеству сигналов *HER2*/ядро клетки, иногда могут возникать неоднозначные («неклассические») результаты, когда соотношение и среднее количество сигналов *HER2*/ядро клетки независимо дают разные результаты или результаты, близкие к пороговым значениям. К таким «неклассическим» результатам относятся случаи промежуточной амплификации, моносомии по 17 хромосоме (среднее число сигналов с 17 хромосомы менее 2), полисомии по гену *HER2* и ко-ампликации 17 хромосомы и гена *HER2*. Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Колледж американских патологоанатомов (CAP) опубликовали обновленные рекомендации по тестированию HER2 при РМЖ (табл. 1)[1].

В обновлённых рекомендациях подробнее описываются «неклассические» результаты FISH-исследования и даются рекомендации по интерпретации таких данных в зависимости от результатов ИГХ-исследования. В частности, ликвидирована категория промежуточной амплификации. По данным исследований, «неклассические» результаты составляют в среднем около 10 % случаев в когорте тестирования [6] (табл. 2). Несмотря на то, что эта группа немногочисленна, определение прогноза и лечебной тактики у пациентов с такими опухолями является серьёзной клинической проблемой. Данные о биологии таких опухолей и ответе на терапию в этой группе пациентов немногочисленны и противоречивы, что делает эту тему интересной для исследования.

Цель исследования. Охарактеризовать распределение результатов FISH-исследования статуса HER2 в ER+/PR+ РМЖ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили гистологические препараты (парафиновые блоки) пациентов с ER+/PR+ РМЖ (n=247), при иммуногистохимическом исследовании которых был получен результат HER2 2+. Во всех случаях было проведено FISH-исследование для определения амплификации гена *HER2* (двойная проба, DAKO). Готовые препараты были отсканированы при помощи цифрового сканирующего микроскопа с возможностью флуоресцентного сканирования PANNORAMIC 250 Flash III. В отсканированных препаратах было оценено от 20 до 60 ядер опухолевых клеток, подсчитано количество сигналов с центромеры 17 хромосомы, гена

Таблица 1. Интерпретация результатов ISH-исследования

Группа	Соотношение сигналов HER2/CEN17	Число сигналов HER2/ядро	Интерпретация	Комментарий
1	≥ 2,0	≥ 4,0	Амплифицирован	
2	≥ 2,0	< 4,0	Неамплифицирован	Моносомия HER2 При ИГХ HER2 2+ - неамплифицирован
3	< 2,0	≥ 6,0	Амплифицирован	Полисомия HER2
4	< 2,0	4,0-6,0	Промежуточный результат	При ИГХ HER2 0, 1+ и 2+ - неамплифицирован, при ИГХ HER2 3+ - амплифицирован
5	< 2,0	< 4,0	Неамплифицирован	

Таблица 2. Частота «неклассических» результатов FISH HER2 исследования по данным зарубежной литературы

	Breast Cancer International Research Group (n=10468) [11]	Mayo Clinic Cytogenetics Laboratory (n=2851) [12]	Stanford/UCSF/UWMC (n=8068) [6]	USC Breast Cancer Analysis Laboratory (n=7526) [13]
Группа 1	40,8 %	11,8 %	13,8 %	17,7 %
Группа 2	0,7%	1,3 %	1,4 %	0,4 %
Группа 3	0,5 %	3,0 %	0,8 %	0,6 %
Группа 4	4,1 %	14,2 %	5,2 %	4,6 %
Группа 5	23,9 %	69,6 %	78,8 %	76,7 %

HER2 в каждой клетке, среднее количество сигналов на 20–60 ядер клеток и соотношение сигналов *HER2/CEN17*. Результаты были распределены по группам согласно рекомендациям ASCO/CAP. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде средней арифметической (М). Проверка нормальности проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, все показатели имели нормальное распределение.

Результаты

Аналізу подлежали результаты FISH-исследования 247 пациентов с ER+/PR+ РМЖ. Все случаи РМЖ были идентифицированы как инвазивная неспецифицированная (NST) карцинома. Средний возраст пациентов составил 50,7 лет (23–81 год). После определения амплификации гена *HER2* было выделено 109 трижды-позитивных карцином и 138 ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином.

Распределение опухолей по степени гистологической злокачественности (grade) было следующим: grade 3 — 68,8 %, grade 2 — 30,8 %, grade 1 — 0,4 %. Распределение по баллам Ноттингемской системы представлено в табл. 3.

Распределение по отдельным показателям степени гистологической злокачественности представлено в табл. 4.

Таким образом, в группе трижды-позитивных карцином показатели митотической активности были выше, чем группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином.

Распределение по группам амплификации в группе трижды-позитивных карцином было следующим: группа 1 — 91,7 %, группа 3 — 7,3 %, группа 4 — 0,91 %, группа 2 — не была выявлена в исследованной выборке (рис. 1). Среднее количество сигналов *HER2* в ядрах клеток составило 7,3, среднее количество сигналов *CEN17* в ядрах клеток составило 2,6.

Полисомия 17 хромосомы (среднее число сигналов с 17 хромосомы более или равно 3) была выявлена в 22,2 % случаев. Полисомия гена *HER2* была выявлена в 70,6 % случаев. Ко-амплификация гена *HER2* и 17 хромосомы встречалась в 21,1 % случаев.

В группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином среднее количество сигналов *HER2* в ядрах клеток составило 4,84, среднее количество сигналов *CEN17* в ядрах клеток составило 2,45.

Полисомия *CEN17* была выявлена в 16,7 %, полисомия по *HER2* — в 10,1 %, ко-амплификация *HER2/CEN17* — в 3,6 % случаев (рис. 2).

Опухоли с полисомией гена *HER2* имели более высокие показатели полиморфизма ядер опухолевых клеток (балл «3» в интегральном показателе степени гистологической злокачественности в группе опухолей с полисомией встречается в 72 % случаев, тогда как в группе без полисомии — в 51 % случаев).

Таким образом, «неклассические» результаты FISH-исследования в трижды-позитивном РМЖ встречаются в 92,8 % случаев, а в группе ER+/PR+/FISH *HER2*- карцином — в 30,4 % случаев.

Таблица 3. Распределение по баллам Ноттингемской системы оценки степени гистологической злокачественности в раке молочной железы

Grade	Баллы по Ноттингемской системе	ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> + (n=109)	ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> - (n=138)
Grade 1	3+1+1	0 %	0,72 %
Grade 2	3+2+1	7,3 %	14,5 %
	3+2+2	13,7 %	5 %
	3+3+1	9,17 %	7,2 %
Grade 3	3+3+2	28,4 %	45,6 %
	3+3+3	41,3 %	26,8 %

Таблица 4. Распределение по показателям степени гистологической злокачественности рака молочной железы

Показатель	Баллы по Ноттингемской системе	ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> + (n=109)	ER+/PR+/FISH <i>HER2</i> - (n=138)
Структурообразование	3	100 %	100 %
Полиморфизм ядер	1	0 %	0,72 %
	2	21 %	20 %
	3	80 %	79,6 %
Митотическая активность	1	16,5 %	21,8 %
	2	42,3 %	50,7 %
	3	41,3 %	26,8 %

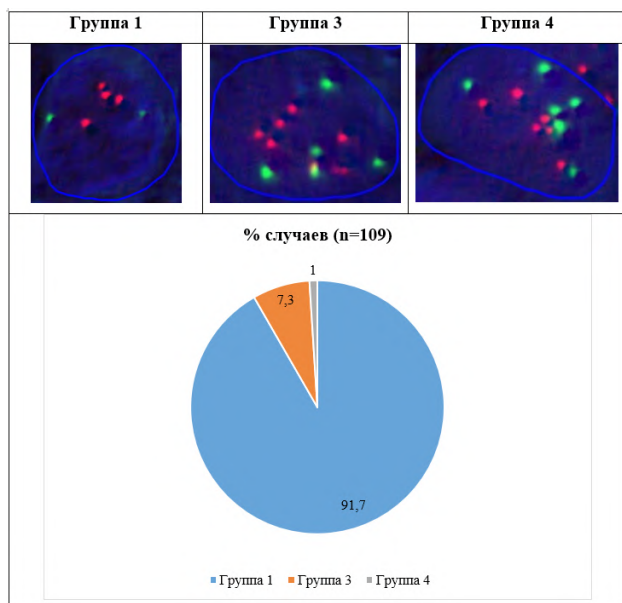


Рис. 1. Распределение результатов FISH-исследования по группам амплификации

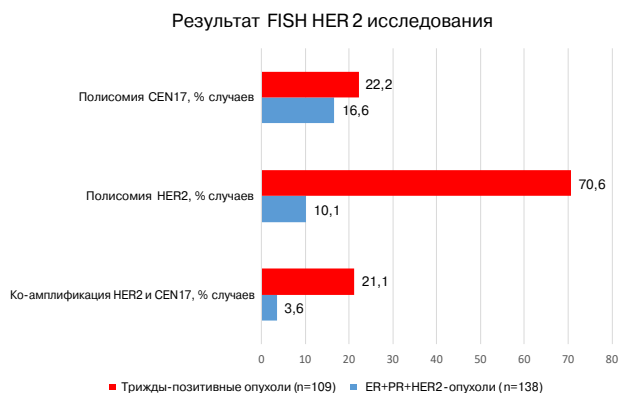


Рис. 2. Сравнение результатов FISH-исследования в группе ER+/PR+/HER2- карцином и трижды-позитивных карцином

Обсуждение

Трижды-позитивный РМЖ как новая категория был предложен группой исследователей под руководством P. Vici в обзоре «Triple positive breast cancer: A distinct subtype?» [8]. Исследования профилей экспрессии генов показали, что HER2+/PG+ и HER2+/PG- опухоли являются разными подтипами с различным прогнозом в отсутствие блокады HER2, что подтверждает различия в их клинических характеристиках и поведении. Эта группа опухолей характеризуется одновременной экспрессией рецепторов гормонов (эстрогена и прогестерона) и сверхэкспрессией HER2. Наличие множественных мишеней для терапии (рецепторы эстрогенов и HER2), тем не менее, не позволяет отнести пациентов с трижды-позитивным РМЖ в группу благоприятного прогноза. Худший прогноз связан с двунаправленной перекрёстной связью (crosstalk) между путями сигналинга рецепторов

эстрогенов и HER2. Двунаправленная перекрёстная связь обуславливает развитие резистентности к терапии у пациентов в группе трижды-позитивных опухолей. Также двунаправленная перекрёстная связь между путями сигналинга рецепторов эстрогенов и HER2 может обуславливать возникновение «неклассических» результатов FISH-исследования в этой группе.

Ко-амплификация HER2/CEN17/Полисомия. Исследования свидетельствуют о том, что большинство случаев с соотношением HER2/CEN17 <2,0 и средним количеством сигналов HER2/ядро клетки ≥6,0 не являются истинной полисомией (приобретение целых хромосом), а скорее коамплификацией гена HER2 и перицентромерных областей, поэтому их следует называть «коамплифицированными» [9].

Частота случаев коампликации колеблется от 10 до 54 % случаев РМЖ, при этом некоторые исследователи указывают на плохой прогноз среди этих пациентов [10]. В нашем исследовании частота коамплифицированных случаев в группе трижды-позитивных карцином соответствует данным литературы (21 %). Однако, количество случаев со средним числом сигналов с гена HER2 — 6 и более, без полисомии по 17 хромосоме (полисомии HER2), значительно выше и составляет 70,6 %. Исследования показывают, что опухоли, имеющие большее среднее число сигналов с гена HER2 и высокое соотношение HER2/CEN17 имеют более высокие уровни полного регресса опухоли при применении таргетной терапии в неoadьювантном режиме [15].

Полисомия CEN17. Полисомия 17 встречается при РМЖ с зарегистрированной частотой от 13 % до 46 % в зависимости от исследуемой популяции [4].

Сообщается, что сомнительные результаты тестирования HER2 (группа амплификации 4) часто связаны с полисомией хромосомы 17. Действительно, опухоли с повышенным числом копий хромосомы 17 будут содержать больше копий гена HER2, что может привести к повышенной экспрессии HER2 [2, 3, 7]. В настоящее время остается неизвестным, в какой степени полисомия 17 затрудняет интерпретацию результатов тестирования на HER2, и имеют ли опухоли с полисомией 17 общие биологические характеристики с истинным HER2-положительным РМЖ [5].

В то время как амплификация гена HER2 явно связана с высокой степенью гистологической злокачественности опухоли, отсутствием экспрессии гормональных рецепторов и снижением безрецидивной выживаемости, полисомия 17 не имеет какой-либо значимой связи с неблагоприятными клинико-патологическими

параметрами. Тем не менее, в опухолях с полисомией 17 наблюдается тенденция к сокращению безрецидивной выживаемости. Поскольку полисомия 17 может отражать анеуплоидию и повышенную хромосомную нестабильность, можно ожидать, что опухоли, содержащие эту аномалию, будут вести себя более агрессивно, чем опухоли без нее [3].

Исследования сообщают о неоднозначных результатах при использовании таргетной терапии в неoadъювантном режиме у пациентов с РМЖ с полисомией 17 хромосомы. Показано, что в группе амплификации 1 был выявлен высокий уровень ответа на терапию (полный регресс опухоли/класс регресса по системе RCB - I), в отличие от опухолей из группы амплификации 3, где уровень ответа на терапию был значительно ниже [14].

Заключение

В группе трижды-позитивного РМЖ частота «неклассических» результатов FISH-исследования в 9 раз превышает частоту таких результатов в общей когорте тестирования и в 2 раза превышает частоту таких результатов в группе ER+/PR+/FISH HER2- карцином. Возможно, эти результаты являются следствием двунаправленной перекрёстной связи между сигнальными путями РЭ и *HER2* и определяют биологию данной группы опухолей. Ограниченные данные об интерпретации и клинической значимости «неклассических» результатов FISH-исследования затрудняют выбор лекарственной терапии у пациентов с РМЖ и определение прогноза течения заболевания.

Вклад авторов

Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Кудайбергенова А.Г. — создание концепции и дизайна исследования;

Урезкова М.М., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Урезкова М.М., Кудайбергенова А.Г. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Урезкова М.М., Семиглазова Т.Ю., Кудайбергенова А.Г., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. — редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Holzschuh MA, Czyz Z, Hauke S, et al. HER2 FISH results in breast cancers with increased CEN17 signals using alternative chromosome 17 probes - reclassifying cases in the equivocal category. *Histopathology.* 2017;71(4):610-625. doi:10.1111/his.13253.
3. Vanden Bempt I, Van Loo P, Drijkoningen M, et al. Polysomy 17 in breast cancer: clinicopathologic significance and impact on HER-2 testing. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4869-74. doi:10.1200/JCO.2007.13.4296.
4. Sun H, Chen H, Crespo J, et al. Clinicopathological features of breast cancer with polysomy 17 and its response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Breast Health.* 2021;17(2):128-136. doi:10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-2-9.
5. Varga Z, Tubbs RR, Wang Z, et al. Co-amplification of the HER2 gene and chromosome 17 centromere: a potential diagnostic pitfall in HER2 testing in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):925-35. doi:10.1007/s10549-011-1642-8.
6. Ballard M, Jalikis F, Krings G, et al. 'Non-classical' HER2 FISH results in breast cancer: a multi-institutional study. *Mod Pathol.* 2017;30(2):227-235. doi:10.1038/modpathol.2016.175.
7. Fountzilias G, Dafni U, Bobos M, et al. Evaluation of the prognostic role of centromere 17 gain and HER2/topoisomerase II alpha gene status and protein expression in patients with breast cancer treated with anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: pooled analysis of two Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase III trials. *BMC Cancer.* 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2407-13-163.
8. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, et al. Triple positive breast cancer: a distinct subtype? *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):69-76. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.005.
9. Marchiò C, Lambros MB, Gugliotta P, et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis. *J Pathol.* 2009;219(1):16-24. doi:10.1002/path.2574.
10. Watters AD, Going JJ, Cooke TG, et al. Chromosome 17 aneusomy is associated with poor prognostic factors in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;77(2):109-14. doi:10.1023/a:1021399923825.
11. Press MF, Sauter G, Buysse M, et al. HER2 gene amplification testing by fluorescent in situ hybridization (FISH): comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines with FISH Scores used for enrollment in Breast Cancer International Research Group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3518-3528. doi:10.1200/JCO.2016.66.6693.
12. Shah MV, Wiktor AE, Meyer RG, et al. Change in pattern of HER2 Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) results in breast cancers submitted for FISH testing: experience of a reference laboratory using US Food and Drug Administration criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists guidelines. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3502-3510. doi:10.1200/JCO.2015.61.8983.

13. Press MF, Villalobos I, Santiago A, et al. Assessing the new American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines for HER2 testing by fluorescence in situ hybridization: Experience of an academic consultation practice. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(11):1250-1258. doi:10.5858/arpa.2016-0009-OA.
14. Sun H, Chen H, Crespo J, et al. Clinicopathological Features of Breast Cancer with Polysomy 17 and Its Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health.* 2021;17(2):128-136. doi:10.4274/ejbh.galenos.
15. Lander EM, Rappazzo KC, Huang LC, et al. Using the HER2/CEP17 FISH ratio to predict pathologic complete response following neoadjuvant anti-HER2 doublet therapy in HER2+ breast cancer. *Oncologist.* 2023;28(2):123-130. doi:10.1093/oncolo/oyac247.

Поступила в редакцию 19.09.2022
 Прошла рецензирование 02.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*M.M. Urezkova¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.S. Artemyeva¹,
 A.G. Kudaibergenova¹, V.V. Semiglazov^{1,3},
 P.V. Krivorotko¹, V.F. Semiglazov¹*

Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

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

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

Introduction. It is essential to accurately identify HER2-amplified tumors for effective classification and treatment of breast cancer patients. The most precise method for detecting

HER2 gene amplification is fluorescence in situ hybridization (FISH) testing. When tumor status is uncertain in IHC analysis, FISH testing becomes necessary for proper classification into the category of triple-positive carcinomas. Data on the biology of such tumors and their response to therapy are limited and inconsistent, which makes this topic an interesting area for further research.

Aim. To characterize the distribution of HER2 FISH testing results in ER+/PR+ breast cancer.

Materials and methods. 247 samples of ER+/PR+ breast tumors were studied. The HER2 gene amplification was analyzed using the fluorescence in situ hybridization (FISH) method. The average number of signals from the centromere of chromosome 17 (CEN17) and HER2 gene per nucleus, as well as their ratio, were calculated. The results were grouped according to the level of amplification.

Results. In the triple-positive carcinoma group, the distribution of amplification groups was as follows: group 1 (HER2/CEN17 signal ratio ≥ 2.0 , HER2 signals/cell nucleus ≥ 4.0) — 91.7 %, group 3 (HER2/CEN17 signal ratio < 2.0 , HER2 signals/cell nucleus ≥ 6.0) — 7.3 %, group 4 (HER2/CEN17 signal ratio < 2.0 , HER2 signals/cell nucleus 4.0 - 6.0) — 0.91 %. “Non-classical” FISH results were found in 92.8 % of cases. In the ER+/PR+/HER2- carcinoma group, the frequency of “non-classical” results was 30.4 %.

Conclusion. In the triple-positive breast cancer group, the frequency of “non-classical” FISH results is 9 times higher than the frequency of such results in the general testing cohort (according to literature data) and 2 times higher than the frequency of such results in the ER+/PR+/HER2- cancer group. These results may be due to bidirectional crosstalk between the estrogen receptors and HER2 signaling pathways and may determine the biology of this group of tumors. Limited data on the interpretation and clinical significance of “non-classical” FISH results make it difficult to choose drug therapy for patients with breast cancer and determine the prognosis of the disease.

Keywords: breast cancer; FISH HER2; triple-positive breast cancer

For citation: Urezkova MM, Semiglazova TYu, Artemyeva AS, Kudaibergenova AG, Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF. Results of FISH study of HER2 in triple-positive breast cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):268–274. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-268-274

Сведения об авторах

**Урезкова Мария Михайловна*, врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>, тел.: +7(921)889-83-14, m.urezkova@yandex.ru.

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д-р мед. наук, проф., доц., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, tsemiglazova@mail.ru.

Артемяева Анна Сергеевна, канд. мед. наук, доц. отдела учебно-методической работы, заведующий отделением - врач-патологоанатом, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, oinochoya@gmail.com.

Кудайбергенова Асель Галимовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>, asel1972@mail.ru.

Семиглазов Владислав Владимирович, д-р мед. наук, доц., заведующий кафедрой онкологии, вед. науч. сотр. научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ

им. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

Семиглазов Владимир Фёдорович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, заведующий научным отделением, гл. науч. сотр., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, v.semiglazov@mail.ru.

Криворотко Петр Владимирович, д-р мед. наук, проф., заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, 197758, dr.krivorotko@mail.ru.

**Urezkova Mariia Mikhailovna*, MD, Pathologist, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: m.urezkova@yandex.ru, +79218898314, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>.

Semiglazova Tatyana Yurevna, MD, DSc (Med.), Prof., Assoc. Prof., Leading Researcher, Oncologist, Head of the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: tsemiglazova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

Artemyeva Anna Sergeevna, MD, PhD (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Education and Methodology, Head of the department – Pathologist, Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: oinochoya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

Kudaybergenova Asel Galimovna, PhD, Senior Researcher, Department of Tumor Morphology, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: asel1972@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

Semiglazov Vladislav Vladimirovich, MD, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Oncology, Leading Researcher of the Research Division of General Oncology and Urology, 6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

Semiglazov Vladimir Fedorovich, MD, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Head of the Research Division, Chief Researcher, Oncologist, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: v.semiglazov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

Krivorotko Petr Vladimirovich, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Breast Cancer Surgery, Head of the department of Department of Oncology and Reconstructive Plastic Surgery, Leading Researcher, Oncologist, Plastic Surgeon, 68 Leningradskaya, Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: dr.krivorotko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.



*Х. Сунь¹, С.Н. Неред^{2,3}, А.А. Трякин², В.Е. Бугаев²,
 А.М. Строганова², О.А. Кузнецова², Б. Чжун⁴, О.Т. Имаралиев², И.С. Стилиди^{1,2}*

Неoadьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью

¹ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
⁴Лундский университет, г. Лунд, Швеция

Актуальность. Периоперационная химиотерапия является стандартом лечения пациентов с местно-распространенным резектабельным раком желудка (РЖ). Частота и эффективность периоперационной химиотерапии (ХТ) в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности (MSI) у пациентов, получивших преоперационную терапию, остается неясной.

Цель. Изучить эффективность периоперационной терапии у больных РЖ с разным уровнем MSI.

Материалы и методы. В исследование включены 173 больных местно-распространенным РЖ, получивших периоперационную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У всех больных проводился тест на микросателлитную нестабильность (MSI-H) с помощью BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27. Оценивалась степень патоморфологического регресса (TRG) по А.М. Mandard, безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемость.

Результаты. В 17 (9,82 %) случаях выявлена MSI-H. Высокая степень TRG выявлена у 15,17 % больных с MSS статусом, 0 из 12 больных — с MSI, получивших FLOT или FOLFIRINOX, и у 3 из 5 больных, получивших химиоиммунотерапию. 6-месячная БРВ у больных с MSS составила 93 % против 58 % у больных MSI-H, получивших ХТ, и 100 % — у больных из группы химиоиммунотерапии ($p = 0,034$).

Выводы. Наши данные показывают, что результаты системной периоперационной ХТ с использованием современных режимов у больных с MSI-H-статусом хуже, чем у больных с MSS-статусом. Добавление ниволумаба к химиотерапии позволили достичь высокой частоты (60 %) полного патоморфологического регресса у группы пациентов с MSI-H статусом.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; рак желудка; неoadьювантная химиотерапия; иммунотерапия; химиоиммунотерапия

Для цитирования: Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С. Неoadьювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью. Вопросы онкологии. 2023;69(2):275–284. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284

Введение

На сегодняшний день периоперационная химиотерапия (ХТ) является предпочтительным вариантом лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка (МРРЖ), достоверно улучшая прогноз пациентов [1]. В течение многих лет режим CF (цисплатин +5-фторурацил), режим ECF/EOX (эпирубицин+цисплатин +фторурацил/ эпирубицин+оксалиплатин+капецитабин) были стандартными схемами периоперационной химиотерапии [2]. В последнее время лидирующее положение по данному показанию занял режим FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил), показав свое преимущество по сравнению с комбинацией ECF [3]. Тем не менее, достигнутый уровень 5-летней общей выживаемости (ОВ), равный 35,1 %, остаётся неудовлетворительным, делая поиск новых методов диагностики и лечения РЖ все более актуальными [4].

В последние годы разработаны классификации РЖ на основе молекулярных характеристик опухоли. С внедрением в научную практику методов секвенирования ДНК, РНК, анализа CNV (изменение числа копий) и метилирования ДНК, стало возможным классифицировать РЖ на молекулярные подтипы, тем самым получая более детализированную информацию об опухоли, чем «стандартные» гистологические характеристики.

Согласно TCGA (The Cancer Genome Atlas), РЖ можно разделить на четыре подгруппы: 1) опухоли, ассоциированные с вирусом Эпштейн-Барр (Epstein-Barr virus, EBV), 2) опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), 3) геномно-стабильные опухоли (genomically stable, GS), 4) опухоли с хромосомной нестабильностью (chromosomal instability, CIN) [5].

Однако в настоящее время нет молекулярных маркеров, которые являются предикторами эффективности периоперационной терапии. Помимо этого, также отсутствует достаточное количество данных о корреляции между клинико-морфологическими данными и молекулярными подтипами. Sohn и соавт. проанализировали клиническое течение различных молекулярных подтипов РЖ. Авторы исследования анализировали образцы опухолей у пациентов, перенесших хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией или без нее. Они доказали, что отдаленные результаты лечения лучше всего у пациентов с EBV-ассоциированным РЖ, в группе пациентов с опухолями MSI-H прогноз умеренный, далее идут больные с опухолями с хромосомной нестабильностью (CIN), а самым наихудшим прогнозом обладают пациенты молекулярным подтипом GS [6]. Y. Kim и соавт. проанализировали 107 опухолевых образцов у больных РЖ. Авторы исследования не смогли показать статически значимую разницу в клиническом исходе у разных подгрупп пациентов, однако анализ был ограничен тем фактом, что в него было включено небольшое количество пациентов, в т. ч. с разными клиническими стадиями заболевания [7].

Фенотип MSI-H, вызванный инактивацией системы репарации неспаренных оснований ДНК (MMR) либо из-за соматического гиперметилирования промотора гена MLH1, либо из-за мутаций герминальной линии в MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2, в последнее время привлекает все большее внимание из-за выраженной иммуногенности РЖ MSI-H подтипа и их реакции на блокаду ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [8, 9]. Этот фенотип является прямым следствием дефицита системы MMR, поскольку инсерционные/делеционные мутации, приводят к образованию пептидных неоантигенов с множественным сдвигом рамки считывания [8].

Локализованные MSI-H РЖ характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с MSS опухолями, однако при этом значение периоперационной и адъювантной ХТ у них остается спорным [10, 11].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — ниволумаб, пембролизумаб — зарегистрированы для лечения пациентов метастатическим РЖ, однако демонстрируют ограниченные

результаты в неотобранной популяции пациентов. Предикторами эффекта является высокий уровень экспрессии PD-L1, наличие MSI-H и, вероятно, EBV-положительные опухоли. Высокая эффективность ингибиторов контрольных точек у пациентов с MSI-H привела к первой в истории онкологии агностической регистрации препарата пембролизумаба в этой популяции больных. В настоящее время исследователями разных стран производятся исследования по интеграции иммунотерапии в адъювантном или неоадъювантном режиме.

Учитывая ограниченность и противоречивость данных об эффективности химио- и химиоиммунотерапии в зависимости от MSI-статуса у больных местно-распространенным РЖ, целью нашего исследования было изучение частоты патоморфологического ответа опухоли и выживаемости у больных РЖ после периоперационной химиоиммунотерапии в зависимости от статуса MSI.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с местно-распространенным резектабельным РЖ, получивших периоперационную лекарственную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с сентября 2019 г. по июнь 2022 г. У всех пациентов была проведена оценка статуса MSI в опухолевой ткани. Критерии включения в исследование были следующими: 1) возраст — от 18 до 80 лет; 2) периоперационная ХТ; 3) морфологическая верификация аденокарциномы желудка; 4) полные данные оценки степени патоморфологического регресса опухоли; 5) наличие полных клинико-морфологических данных в медицинской документации. Критерии исключения были следующими: 1) наличие синхронных или метакронных опухолей других локализаций; 2) декомпенсированная печеночная или почечная недостаточность; 3) отягощенный соматический статус.

Анализ включенных пациентов проводился по медицинской документации. Анализу подвергались демографические характеристики, гистологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, степень патоморфологического регресса опухоли в корреляции со схемой лекарственного лечения, а также показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Все участницы экспериментальной группы исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов. Протокол был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 216 от 21.03.2022 г.).

В качестве периоперационной ХТ применялись режимы FLOT, FOLFIRINOX (иринотекан, оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) и, при противопоказаниях к триплетам, режим mFOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). Проводилось по 4 цикла терапии каждые 2 нед. до и после хирургического вмешательства. С конца 2021 г. у пациентов с MSI-H опухолями к режимам ХТ стал добавляться ниволумаб в дозе 240 мг в/в в день 1 или пембролизумаб 400 мг в/в день 1 каждого курса химиотерапии.

Клинико-морфологические характеристики. Сбор данных о возрасте, поле, локализации опухоли, хирургическом методе, типе резекции, cTNM (AJCC-TNM 8th), ypTNM (AJCC-TNM 8th), степени дифференцировки опу-

холи, сосудистой инвазии, перинеуральной инвазии, соотношении лимфатических узлов (LNR). Стадирование заболевания проводилось на основании данных эзофагогастродуоденоскопии с эндосонографией, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, диагностической лапароскопии. Статус лимфатических узлов (cN0 или cN+) определяли в соответствии с их диаметром, формой и характером контрастирования.

Вид оперативного вмешательства выбирали в зависимости от локализации опухоли. Больным с аденокарциномой пищевода-желудочного перехода I типа по Siewert выполнялась операция по типу Льюиса. Пациентам с опухолями II типа по Siewert получали такое же лечение, как и при I типе. Объем операции у больных с опухолями III типа определялось в зависимости от уровня поражения пищевода. При раке проксимального отдела или тела желудка выполнялась гастрэктомия с D2 лимфодиссекцией. При раке дистального отдела желудка выполнялась дистальная субтотальная резекция желудка с D2 лимфодиссекцией.

Методы анализа микросателлитной нестабильности.

Определение микросателлитной нестабильности проводилось методом ПЦР с помощью маркеров BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27.

Оценка степени патоморфологического регресса (TRG, Tumor Regression Grade). TRG оценивалась с использованием критериев А.М. Mandard et al.[12].

Степень патоморфоза	Определение
TRG-1	Отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли
TRG-2	Сохранение немногочисленных жизнеспособных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
TRG-3	Большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
TRG-4	Опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
TRG-5	Отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Результаты

В исследование суммарно были включены 173 пациента, из них у 156 пациентов диагностирован MSS-статус, MSI-H статус был диагностирован у 12 пациентов, получивших периоперационную ХТ, и у 5 пациентов, получивших периоперационную химиотерапию (с ниволумабом). В табл. 1 представлены клинические данные пациентов до начала лечения.

Послеоперационные клинические данные представлены в табл. 2.

Из 156 пациентов с MSS-статусом 145 (92,95 %) пациентам выполнено радикальное хирургическое лечение, 8 (5,13 %) пациентам выполнено хирургическое лечение в другом лечебном учреждении, у 3 (1,92 %) пациентов отмечено прогрессирование заболевания после неoadьювантной терапии. Среди оперированных пациентов с MSS-статусом у 40 пациентов (27,58 %) выявлен выраженный патоморфологический регресс (степень TRG-1 и TRG-2). Среди пациентов с MSI-H статусом, получивших пери-

операционную ХТ (n = 12), несмотря на использование современных схем ХТ в режимах FLOT или FOLFIRINOX, у 4 (33,33 %) пациентов отмечено прогрессирование заболевания после неoadьювантного этапа лечения. В 8 (66,67 %) случаях выполнено радикальное хирургическое лечение, при этом ни у одного пациента не отмечена степень патоморфологического регресса TRG-1 или TRG-2. Все пациенты с MSI-H статусом, получившие периоперационную химиотерапию (n = 5), подверглись радикальному хирургическому лечению. У 3 пациентов отмечен выраженный патоморфологический регресс TRG-1, в 1 случае — степень TRG-2, ещё в 1 случае — степень TRG-4. Следует отметить, что в случае пациентки со степенью регрессии TRG-4 были отмечены более длительные межкурсовые интервалы (более 1 мес.) по техническим причинам. Более подробное описание курса лечения у данной группы пациентов представлено в табл. 3.

Медиана наблюдения за пациентами составила 32 мес. Для группы пациентов с MSS статусом медиана БРВ составила 32 мес. (95 % CI 23.5-40.4), а группы пациентов с MSI-H статусом, получивших ХТ, медиана не достигнута (p = 0.034). Также медиана БРВ на данном этапе не достигнута в группе пациентов с MSI-H, получивших химиотерапию (рис. 1). 6- и 12-месячная БРВ в каждой группе указаны в табл. 4. Медианы ОВ не достигнуты ни в одной из подгрупп, достоверных различий в показателях между ними не зафиксировано (рис. 2), возможно, ввиду недостаточного количества событий в каждой группе.

Обсуждение

После публикации новой молекулярной классификации аденокарциномы желудка в 2014 г. статус MSI стал изучаться как прогностический маркер выживаемости при РЖ и предиктор эффективности химио- и иммунотерапии. Частота выявления статуса MSI-H по различным литературным данным составляет от 5,6 % до 33 %. В исследовании TCGA частота опухолей с MSI-H статусом составляла 22 % [5, 13, 14].

В наиболее актуальном мета-анализе, представляющим собой самый большой анализ данных более чем 18000 пациентов (включая европейские и азиатские группы пациентов), частота выявления опухолей с MSI-H статусом составила 9,2 %, что соответствует распространенности MSI-H опухолей 9,83 % (17/173) в нашем исследовании [15].

На сегодняшний день остается предметом дискуссий выбор оптимального диагностического метода для определения MSI-H статуса.

М. Mathiak и соавт. выявили, что частота MSI-H статуса составляет 7,5 % в образцах опухолей больных РЖ (у всех — аденокарцинома кишечного типа), большинство из них могут быть идентифицированы путём иммуногистохимического (ИГХ) исследования [16]. В единичных

случаях только ПЦР-анализ позволил выявить MSI-H статус. Мы использовали ПЦР метод, который зарекомендовал себя лучше в сравнении с ИГХ-исследованием с определением экспрессии белков системы «mismatch repair» (MMR) в опухолевой ткани [17].

Таблица 1. Общие характеристики и клинические данные до лечения

	MSS, получившие ХТ (n = 156)	MSI-H, получившие ХТ (n = 12)	MSI-H, получившие ХТ+иммунотерапия (n = 5)
Медиана возраста	62 года (24-80)		
Пол			
Мужской	109 (63 %)		
Женский	64 (37 %)		
Локализация опухоли			
Верхняя треть	27 (17.31 %)	1 (8.34 %)	0
Средняя треть	84 (53.85 %)	7 (58.33 %)	1 (20.00 %)
Нижняя треть	42 (26.92 %)	4 (33.33 %)	4 (80.00 %)
Тотальное поражение	3 (1.92 %)	0	0
Клиническая стадия TNM			
cT			
cT1	2 (1.28 %)	0	0
cT2	26 (16.67 %)	2 (16.67 %)	2 (40.00 %)
cT3	65 (41.67 %)	4 (33.33 %)	0
cT4a	59 (37.82 %)	5 (41.67 %)	3 (60.00 %)
cT4b	4 (2.56 %)	1 (8.33 %)	0
cN			
cN0	26 (16.67 %)	1 (8.33 %)	1 (20.00 %)
cN+	130 (83.33 %)	11 (91.67 %)	4 (80.00 %)
cM			
cM0	156 (100 %)	12 (100 %)	5 (100 %)
cM1	0	0	0
Гистологический тип по Lauren			
Кишечный	80 (51.28 %)	9 (75.00 %)	3 (60.00 %)
Диффузный	46 (29.49 %)	2 (16.67 %)	1 (20.00 %)
Смешанный	23 (14.74 %)	1 (8.33 %)	1 (20.00 %)
Не определен	7 (4.49 %)	0	0
Her2-neu статус			
Отрицательный	110 (70.51 %)	7 (58.33 %)	5 (100 %)
Положительный	12 (7.69 %)	2 (16.67 %)	0
Не определен	34 (21.79 %)	3 (25.00 %)	0
Режимы периперационной терапии			
FLOT	94 (60.26 %)	6 (50.00 %)	1 (20.00 %)
FOLFIRINOX	51 (32.69 %)	6 (50.00 %)	1 (20.00 %)
FOLFOX	11 (7.05 %)	0	3 (60.00 %)
FLOT: доцетаксел, оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил FOLFIRINOX: иринотекан, оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил FOLFOX: оксалиплатин, кальция фолинат, 5-фторурацил			

Таблица 2. Клинико-морфологические данные после хирургического лечения

	MSS, получившие ХТ (n = 145)	MSI-H, получившие ХТ (n = 8)	MSI-H, получившие ХТ+ иммунотерапия (n = 5)
Медиана наблюдения	15.5 мес.	18 мес.	10 мес.
ypT			
ypT0	22 (15.17 %)	0	3 (60.00 %)
ypT1a/1b	18 (12.41 %)	1 (12.50 %)	1 (20.00 %)
ypT2	36 (24.83 %)	1 (12.50 %)	0
ypT3	42 (28.97 %)	5 (62.50 %)	0
ypT4a	25 (17.24 %)	0	1 (20.00 %)
ypT4b	2 (1.38 %)	1 (12.50 %)	0
ypN			
ypN0	80 (55.17 %)	4 (50.00 %)	5 (100.00 %)
ypN1	31 (21.38 %)	3 (37.50 %)	0
ypN2	19 (12.10 %)	1 (12.50 %)	0
ypN3a	10 (6.90 %)	0	0
ypN3b	5 (3.45 %)	0	0
ypM			
ypM0	145 (100.00 %)	8 (100.00 %)	5 (100.00 %)
Края резекция			
R0 резекция	137 (94.48 %)	8 (100.00 %)	5 (100.00 %)
R1 резекция	8 (5.52 %)	0	0
Перинеуральная инвазия			
Обнаружена	55 (37.93 %)	5 (62.50 %)	0
Не обнаружена	90 (62.07 %)	3 (37.50 %)	5 (100.00 %)
Лимфоидная инфильтрация			
Обнаружена	39 (20.69 %)	4 (50.00 %)	1 (20.00 %)
Не обнаружена	106 (73.10 %)	4 (50.00 %)	4 (80.00 %)
TRG по Mandard			
TRG-1	22 (15.17 %)	0	3 (60.00 %)
TRG-2	18 (12.41 %)	0	1 (20.00 %)
TRG-3	33 (22.76 %)	0	0
TRG-4	40 (27.59 %)	2 (25.00 %)	1 (20.00 %)
TRG-5	22 (15.17 %)	5 (62.50 %)	0
Нет данных	10 (6.90 %)	1 (12.50 %)	0

Таблица 3. Характеристика пациентов MSI-H и результаты проведенной химиоиммунотерапии

№	Схема и время лечения	Операция	TRG после операции	cTNM	ypTNM	Лечение после операции
1	FOLFIRINOX(22.11.22)+Пембролизумаб(21.12.21) + 5 курсов Ниволумаб(05.03.22-05.05.22)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-4	cT2N0M0	ypT2N0M0	Смерть после операции: инфаркт миокард
2	4 курсов FOLFOX+ Ниволумаб (24.12.21-28.03.22)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-1	cT2N1M0	ypT0N0M0	Динамическое наблюдение
3	2 курса FOLFOX6(25.12.21-08.03.22) 2 курса FOLFOX6+ Ниволумаб (21.03.22-06.04.2022)	Гастрэктомия, резекция печени	TRG-2	cT4aN1M0	ypT3N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия
4	2 курса FLOT(29.12.21-21.01.22) 4 курсов FLOT+ Ниволумаб (09.02.22-11.04.22) 2 курса FOLFOX (22.04.22-07.05.2022)	Дистальная субтотальная резекция желудка	TRG-1	cT4aN1M0	ypT0N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия
5	2 курса FLOT(05.04.22-20.04.22) и 2 курса FOLFOX+ Ниволумаб (04.05.22-27.05.22)	Гастрэктомия	TRG-1	cT4aN1M0	ypT0N0M0	Закончил 4 курса послеоперационной химио-иммунотерапия

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость

Группа	6-мес. БРВ (%)	12-мес. БРВ (%)
MSS, получившие ХТ	94.59 %	88.51 %
MSI-H, получившие ХТ	58.33 %	33.33 %
MSI-H, получившие ХТ+ иммунотерапия	100 %	не оценена*

* — длительность наблюдения составила 10 мес.

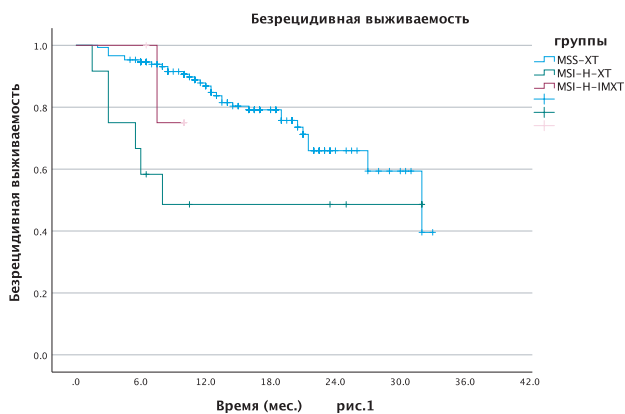


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость пациентов

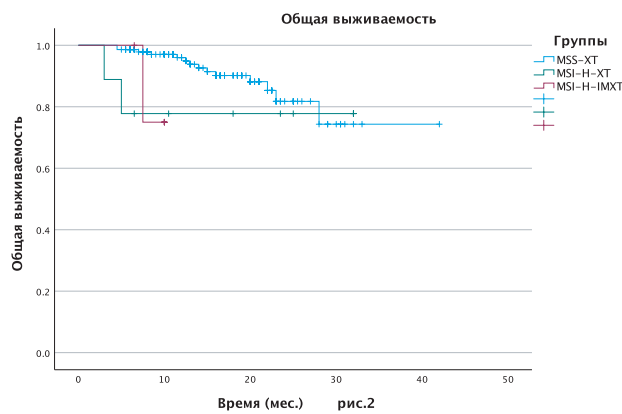


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов

Наряду с этим ведётся активная дискуссия в отношении целесообразности периоперационного противоопухолевого лечения для пациентов с MSI-H. Многими экспертами предлагается рассматривать больных с MSI-H-статусом как отдельную группу пациентов, имеющих низкую чувствительность к ХТ, и на основании этого не рекомендовать им назначение периоперационной ХТ. Исследование MAGIC было первым, в котором изучалась роль статуса MSI у больных РЖ, получающих периоперационную химиотерапию [18]. В данном исследовании частота выявления MSI-H-статуса составляла 7 %. Исследование показало, что пациенты с MSI-H-статусом, получившие только хирургическое лечение, имели более благоприятные отдаленные результаты, чем пациенты со статусом MSS (медиана ОВ не достигнута в сравнении с медианой ОВ, равной 20,5 мес.). При этом в случае проведения периоперационной ХТ результаты были противоположными, медиана ОВ у больных с MSI-H-статусом оказалась значительно ниже (9,6 мес.), чем у пациентов с MSS-статусом (19,5 мес.).

Несмотря на то, что пациенты в нашем исследовании получили более современные режимы ХТ по сравнению с исследованием MAGIC, мы получили схожий результат. В нашем исследовании группа пациентов, получивших периоперационную химиотерапию, характеризовалась плохим ответом на противоопухолевое лечение: в 4 из 12 случаев отмечено прогрессирование заболевания после неoadьювантного

этапа лечения. Среди оперированных пациентов с MSI-H-статусом (n = 8), у 2 пациентов отмечен патоморфологический регресс опухоли степени TRG-4, у 5 пациентов — патоморфологический регресс степени TRG-5, у одного пациента степень патоморфологического регресса не оценивалась. Схожие результаты были получены в исследовании FOxTROT, где проведение неoadьювантной ХТ у пациентов с резектабельным колоректальным раком показало отсутствие полного патоморфологического регресса (pCR), именно в группе MSI-H [19].

Касательно адьювантной ХТ, Y.Y. Choi и соавт. в анализе исследования CLASSIC отметили, что среди больных, получивших только хирургическое лечение, более высокие показатели БРВ были отмечены у больных с MSI-H по сравнению с пациентами с MSS [20]. Kim и соавт. также сообщили, что у пациентов с MSI-H отмечено отсутствие положительного эффекта от проведения адьювантной ХТ, а у больных с III стадией заболевания даже отмечено ухудшение прогноза [21]. В то же время по результатам метаанализа 7 исследований было показано, что адьювантная ХТ, все-таки, улучшает ОВ у пациентов с MSI-H [11]. Столь разнородные результаты исследований могут быть объяснены малым числом пациентов, фактом незапланированных поданализов и отсутствием стратификации больных по статусу MSI.

По нашим данным можно предположить, что результаты системной периоперационной ХТ с использованием современных режимов (FLOT

или FOLFIRINOX) у больных с MSI-H-статусом хуже, чем у больных с MSS-статусом.

Перспективным направлением лекарственной терапии MSI-H РЖ является периоперационная иммунотерапия. Так в исследовании Zhang и соавт. у 5 из 6 пациентов с MSI-H местно-распространенным РЖ, получивших периоперационную химиоиммунотерапию, достигнут pCR (TRG-1) [22]. Схожие результаты показаны и во Ib фазе исследования DANTE. Добавление атезолизумаба к периоперационному режиму FLOT продемонстрировал pCR у 6 из 10 (60 %) пациентов с MSI-H [23]. Возможность отказа от химиотерапии за счет комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом была показана в исследовании NEONIPIGA, где после 12 нед. терапии pCR составил те же 58,6 %, лишь 1 (3 %) больной прогрессировал в процесс терапии [25]. В нашем исследовании добавление ниволумаба к ХТ позволил достичь схожей высокой частоты патоморфологического регресса: TRG1 у 3 (60 %) и TRG 2 — у 1 из 5 пациентов.

Ограничениями нашего исследования были небольшая выборка пациентов с MSI-H и малое время динамического наблюдения в группе химиоиммунотерапии. Для выбора оптимального варианта использования иммунотерапии у больных резектабельным РЖ с MSI-H-статусом (иммунотерапия анти-PD1 антителами, двойная иммунотерапия, химиоиммунотерапия), а также факторов, предсказывающих их эффективность, требуются дальнейшие исследования.

Выводы

БРВ у больных с MSI-H статусом после системной периоперационной химиотерапии хуже, чем у больных с MSS-статусом и при использовании современных режимов химиотерапии (FLOT или FOLFIRINOX). Добавление ниволумаба к химиотерапии позволяет достичь высокой частоты полного патоморфологического регресса опухоли (60 %) в группе пациентов с MSI-H статусом, что требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Вклад авторов

Сунь Х. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Неред С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Трякин А.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

Бугаев В.Е. — анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Строганова А.М. — получение данных для анализа;

Кузнецова О.А. — анализ полученных данных;

Чжун Б. — получение данных для анализа; Имаралиев О. Т. — получение данных для анализа;

Стилиди И.С. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531.
2. Трякин А.А. Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии. *Практическая онкология.* 2009;10(1):36-40 [Tryakin AA. Treatment of locally advanced gastric cancer: the role of chemotherapy. *Practical Oncology.* 2009;10(1):36-40 (In Russ.)].
3. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
4. Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e555–e567. doi:10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9. doi:10.1038/nature13480.
6. Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4441-4449. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
7. Kim Y, Cho MY, Kim J, et al. Profiling cancer-associated genetic alterations and molecular classification of cancer in Korean gastric cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(41):69888-69905. doi: 10.18632/oncotarget.19435.
8. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, Linnebacher M, Kienle P, Knaebel HP, Tariverdian M, Benner A, von Knebel Doeberitz M. Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology.* 2008;134(4):988-97. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.015.
9. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли,* 2019;9(4):59-69 [Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours.* 2019;9(4):59-69 (In Russ.)].

10. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392–3400. doi:10.1200/JCO.19.01124.
11. Nie RC, Chen GM, Yuan SQ, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer patients with mismatch repair deficiency or microsatellite instability: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(4):2324–2331. doi:10.1245/s10434-021-11050-6.
12. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::aid-cncr2820731105>3.0.co;2-c.
13. Kim JY, Shin NR, Kim A, et al. Microsatellite instability status in gastric cancer: a reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol.* 2013;47(1):28–35. doi:10.4132/KoreanJ-Pathol.2013.47.1.28.
14. Lin JT, Wu MS, Shun CT, et al. Microsatellite instability in gastric carcinoma with special references to histopathology and cancer stages. *Eur J Cancer.* 1995;31A(11):1879–82. doi:10.1016/0959-8049(95)00349-n.
15. Polom K, Marano L, Marrelli D, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *Br J Surg.* 2018;105(3):159–167. doi:10.1002/bjs.10663.
16. Mathiak M, Warneke VS, Behrens HM, et al. Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;25(1):12–24. doi:10.1097/PAI.0000000000000264.
17. Vilkin A, Halpern M, Morgenstern S, et al. How reliable is immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins performed after neoadjuvant chemoradiation? *Hum Pathol.* 2014;45(10):2029–36. doi:10.1016/j.humpath.2014.07.005.
18. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197–1203. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762.
19. Seymour MT, Morton D; on behalf of the International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):3504. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
20. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage ii/iii gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg.* 2019;270(2):309–316. doi:10.1097/SLA.0000000000002803.
21. Kim SY, Choi YY, An JY, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses. *Int J Cancer.* 2015;137(4):819–25. doi:10.1002/ijc.29449.
22. Zhang Z, Cheng S, Gong J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in patients with microsatellite instability-high gastrointestinal malignancies: A case series. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(10 Pt B):e33–e39. doi:10.1016/j.ejso.2020.06.034.
23. Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience P.C., et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl 16):abstr 4003.
24. Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(4_suppl):240–240.
25. André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):255–265. doi:10.1200/JCO.22.00686.

Поступила в редакцию 21.12.2022

Прошла рецензирование 13.02.2023

Принята в печать 16.03.2023

*H. Sun¹, S.N. Nered^{2,3}, A.A. Tryakin², V.E. Bugaev²,
A.M. Stroganova², O.A. Kuznetsova², B. Zhong⁴,
O.T. Imaraliev², I.S. Stilidi^{1,2}*

Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

⁴Lund University, Lund, Sweden

Introduction. Perioperative chemotherapy is the standard treatment for patients with locally advanced resectable gastric cancer. The prognostic relevance of MSI status in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy remains unclear.

Aim. To study the prognostic significance of MSI in gastric cancer patients undergoing perioperative CT.

Materials and methods. The study included 173 patients with locally advanced gastric cancer who received perioperative therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients underwent PCR testing for MSI-H in 5 markers (BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27). Tumor regression grades (TRG) were evaluated according to the Mandard tumour regression score, including disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Results. 17 (9.82 %) cases presented MSI-H. High TRG was detected in 15,17 % of patients with MSS status, 0 of 12 patients with MSI who received FLOT or FOLFIRINOX and 3 of 5 patients who received immunochemotherapy. The 6-month DFS in patients with MSS was 93 % versus 58 % in MSI-H patients who received CT and 100 % in patients from the immunochemotherapy group (p = 0.034).

Conclusion. Our data show that the results of modern chemotherapy are worse in MSI-H patients compared to MSS

tumors. However, the addition of nivolumab to chemotherapy improved the rate of pathological complete response (pCR) to 60 % in the MSI-H group.

Keywords: microsatellite instability (MSI); gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; immunotherapy; immunochemotherapy

For citation: Sun H, Nered SN, Tryakin AA, Bugaev VE, Stroganova AM, Kuznetsova OA, Zhong B, Imaraliev OT, Stilidi IS. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):275–284. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284

Сведения об авторах:

**Сунь Хэнянь*, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, дом 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>, sunalaric@gmail.com.

Неред Сергей Николаевич, д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; SPIN-код: 4588-3230, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>, nered@mail.ru.

Трякин Алексей Александрович, д-р. мед. наук, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением онкологическим лекарственными методами лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 7708-5775, Web of Science Researcher ID E-6094-2015, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, a.tryakin@ronc.ru.

Бугаев Владислав Евгеньевич, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 7913-4919; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>, vladbugaev@mail.ru.

Строганова Анна Михайловна, канд. мед. наук, заведующая молекулярно-биологической лабораторией ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; eLibrary SPIN: 5295-3338, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>, a.stroganova@ronc.ru.

Кузнецова Олеся Алексеевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.

Чжун Баоцзюнь, аспирант отделения трансляционной медицины Лундского университета; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-4507>, baojun.zhong@med.lu.se.

Имаралиев Ояттидин Турсунович, врач-эндоскопист эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>, o.imaraliev@ronc.ru.

Стилиди Иван Сократович, д-р. мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; eLibrary SPIN: 9622-7106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>, istilidi@front.ru.

**Sun Henian*, Phd student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, email: sunalaric@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>.

Nered Sergey Nikolaevich, DSc (Med.), Leading Researcher of the Department of Surgical Methods of Treatment №6 (abdominal oncology); Prof. of the Department of Oncology and Palliative Medicine, N.N. Blokhin Research Center of Oncology (23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia); Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, email: nered@mail.ru Prof, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>; SPIN-code: 4588-3230.

Tryakin Alexey Aleksandrovich, DSc (Med.), Deputy Director for Reseach, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Head of Oncological Drug Therapy Department (Chemotherapy) № 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: a.tryakin@ronc.ru, eLibrary SPIN-code: 7708-5775; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, Web of Science Researcher ID: E-6094-2015.

Budaev Vladislav Evgenyevich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №11 (Thoracic Oncology), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye

Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: vladbugaev@mail.ru, eLibrary SPIN-code: 7913-4919; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-7801>.

Stroganova Anna Mikhailovna, PhD (Med.), Head of the Department, Molecular Biology Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: a.stroganova@ronc.ru, eLibrary SPIN-code: 5295-3338; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>.

Kuznetsova Olesya Alekseevna, MD, Oncologist, Department of Oncological Drug Therapy (Chemotherapy) №2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>.

Zhong Baojun, Phd Student, Department of Translational Medicine, Lund University, Hus I, 14 Sölvegatan, Lund, 22362, Sweden, email: baojun.zhong@med.lu.se, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9612-4507>.

Imaraliev Oyatiddin Tursunovich, MD, Endoscopy Physician, Endoscopy Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia, email: o.imaraliev@ronc.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5247-3219>.

Stilidi Ivan Sokratovich, DSc (Med.), Prof., Academician of the RAS, Director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, email: istilidi@front.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>; eLibrary SPIN: 9622-7106.



*Л.А. Соловьева, А.А. Поликарпов, С.А. Попов, А.В. Павловский,
А.В. Козлов, Д.А. Гранов, Д.Н. Майстренко*

Возможности внутриартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с нерезектабельным поражением печени метастазами нейроэндокринных опухолей

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

Введение. Печень является основным органом метастазирования нейроэндокринных опухолей. Количество, размеры и распространение метастазов в печени считаются важными факторами, определяющими прогноз заболевания и качество жизни пациента. Относительно недавно резекция была единственным предпочтительным методом лечения. Однако, учитывая мультифокальный, преимущественно билобарный, характер поражения печени, пациенты с метастазами нейроэндокринных опухолей не подходят для оперативного вмешательства.

Цель. Анализ результатов применения внутриартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печень.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения методами интервенционной радиологии 142 пациентов с метастатическим поражением печени при нейроэндокринных опухолях за период с 2006 по 2021 гг.

Результаты. После 2-х циклов регионарной химиотерапии полный ответ достигнут у 13 % пациентов, частичный — у 20 %, стабилизация — у 53 %, прогрессирование — у 14 %. Снижение проявлений карциноидного синдрома отмечено у 65 % пациентов. У пациентов с первично нерезектабельными метастазами нейроэндокринных опухолей в печень после регионарной химиотерапии удалось провести в 5 % случаев радикальные и в 8 % случаев циторедуктивные операции.

Заключение. Количество, размеры и расположение метастазов в печени считаются важными факторами, определяющими прогноз заболевания и качество жизни пациента. Учитывая мультифокальный, преимущественно билобарный, характер поражения печени, большинство пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей не подходят для оперативного вмешательства. Методы

интервенционной радиологии являются эффективным альтернативным лечением, которое может уменьшить опухолевую нагрузку, облегчить симптоматическое проявление карциноидного синдрома, подготовить пациента к дальнейшему циторедуктивному вмешательству.

Ключевые слова: интервенционная радиология; внутриартериальная химиотерапия; нейроэндокринные опухоли; метастатическое поражение печени

Для цитирования: Соловьева Л.А., Поликарпов А.А., Попов С.А., Павловский А.В., Козлов А.В., Гранов Д.А., Майстренко Д.Н. Возможности внутриартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с нерезектабельным поражением печени метастазами нейроэндокринных опухолей. Вопросы онкологии. 2023;69(2):285–291. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-285-291

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются относительно редко встречающимися новообразованиями среди онкологических заболеваний. На сегодняшний день, в виду доступности совмещенной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), отмечается тенденция к увеличению частоты выявления этого заболевания с 6 до 7 случаев на 100 000 пациентов в год [1, 2]. НЭО представляют собой гетерогенное семейство опухолей, отличающихся сложной диагностикой и требующие междисциплинарного подхода к лечению. Преимущественными локализациями первичного очага являются желудочно-кишечный тракт и легкие [3]. Однако у 13 % пациентов первичный очаг НЭО остается неизвестным [4], при этом идентификация его является прогностически и терапевтически значимым фактором в определении тактики ведения пациентов [5]. Диагностическая ангиография как этап, предшествующий регионарной химиотерапии, химиоэмболизации

опухолевых сосудов, в ряде случаев позволяет установить первичную локализацию опухоли. На момент выявления первичного опухолевого очага отдаленные метастазы уже присутствуют у 20–25 % пациентов [6].

Метастатическое поражение печени развивается у 67–91 % пациентов с НЭО, что существенно снижает пятилетнюю выживаемость с 60–88 % до 15–30 % [7]. Во многом из-за диффузного характера нейроэндокринных метастазов в печени только 10–20 % пациентов подходят для оперативного вмешательства. Для пациентов с мультифокальными биллобарными нейроэндокринными метастазами в печень на первое место все чаще выступает применение методов интервенционной радиологии [8]. При этом использование регионарной химиотерапии, первым этапом лечения, позволяет в последующем, в ряде случаев, выполнять радикальные и циторедуктивные вмешательства. Другой немаловажной проблемой остается проведение сравнительного анализа результатов применения регионарной химиотерапии и системной противоопухолевой терапии в купировании проявлений карциноидного синдрома.

Материалы и методы

Заседанием этического комитета от 22.09.2022 г. (№ 01-09/2022), получено разрешение на проведение исследования «Возможности регионарной химиотерапии в лечении пациентов с нерезектабельным поражением печени метастазами нейроэндокринных опухолей». Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени НЭО за период с 2006 по 2021 гг. В исследование включены пациенты с изолированным или мультифокальным поражением печени.

С целью определения локализации, размеров и распространенности опухолевого поражения, выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным усилением, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) всего тела с $Ga^{68}DOTATATE$. Эти исследования являлись основными методами определения объема внутрипеченочного поражения и оценки эффективности проводимых курсов регионарной химиотерапии.

Диагностическая ангиография выполнялась с использованием ангиографических комплексов «Angiostar» (Siemens, Германия) или «Toshiba Infinix» («Toshiba», Япония). Под местной анестезией раствором 2 % лидокаина производилась чрескожная пункция поверхностной бедренной артерии. Последовательно выполнялись верхняя мезентерикография, целиакография с последующей селективной катетеризацией артерий печени. Использовались следующие типы катетеров: «hook», «cobra» («Cook» США, «Terumo» Япония) диаметром 4-5 F (1F = 0,33 мм) с применением интрадьюсера 5 F. Производилась серия ангиограмм с использованием контрастного вещества (йодексол 40 мл со скоростью 4-5 мл/сек), с последующей оценкой артериальной анатомии печени, опухолевых сосудов, объема поражения печени, состояния системы воротной вены [9, 10]. В дальнейшем осуществлялась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий.

Для осуществления внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) применяли следующие методы и препараты: масляная ХЭПА (использование суспензии доксорубицина 50–100 мг или митомидина С 10–20 мг вместе со сверхжидким липиодолом 5-8 мл (Lipiodol ultra fluid, Guerbet, France), затем добавление коллагеновой губки 0,25–0,5 cm^3 (Gelfoam, USA) в сосуды опухоли); ХЭПА лекарственно насыщенными сферами (доксорубицин 50–100 мг в Life Pearl) [11]. Использование насыщенных сфер целесообразно при технической возможности суперселективной катетеризации сосудов. Для этого метода применяли микрокатетеры 2,7 F Terumo Progreat с гидрофильным покрытием. Курсы ХЭПА проводились 1 раз в 2–3 мес., с предварительным выполнением КТ контроля через 1 мес. после выполненной процедуры. Все пациенты получали биотерапию аналогами соматостатина, таргетную терапию, которые назначались в зависимости от индекса пролиферативной активности и проявлений карциноидного синдрома.

Эффективность проведенного лечения оценивалась по следующим показателям: данные объективного осмотра, оценка статуса ECOG, изменение характера жалоб, данные КТ органов брюшной полости, ПЭТ КТ всего тела с $Ga^{68}DOTATATE$. Появление клинически значимой симптоматики, увеличение размеров, появление новых очагов являлось показанием для повторного проведения курса ХЭПА (рис. 1 а–в).

В исследование включены 142 пациента с метастатическим поражением печени НЭО. Из них 126 чел. были с Grade 1–2, Grade 3–16. В структуре анализируемой базы данных было 92 пациента с выявленным и, в последствии, удаленным первичным очагом (после ХЭПА). У 50 пациентов локализация первичной опухоли не установлена. По первичной локализации опухоли выделены следующие группы: поджелудочная железа — 45 человек; кишечник — 32; желудок — 8; бронхи — 6; мочеточник — 1.

Данные по рассматриваемым пациентам хранились в базе данных Microsoft Excel Office 2019. Анализ полученных данных проводился с использованием методов биомедицинской статистики с помощью программы STATISTICA 12.6.

В процессе анализа данных использовались следующие статистические методы: сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения при помощи t-критерия, достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента.

Все различия принято считать значимыми при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости $p < 0,05$). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Майера.

Результаты

После двух циклов ХЭПА, по данным компьютерной томографии, полный ответ наблюдали у 19 (13 %) пациентов; частичный ответ — у 28 (20 %); стабилизацию — у 75 (53 %); прогрессирование — у 20 (14 %). При этом отмечено снижение интенсивности проявления карциноидного синдрома у 93 (65 %) больных. У 35 % больных первичная опухоль выявлена в процессе лечения (рис. 2 а–б). В последующем 7 пациентов с частичным ответом были радикально прооперированы в объеме гемигепатэктомии; 12 больным выполнены циторедуктивные

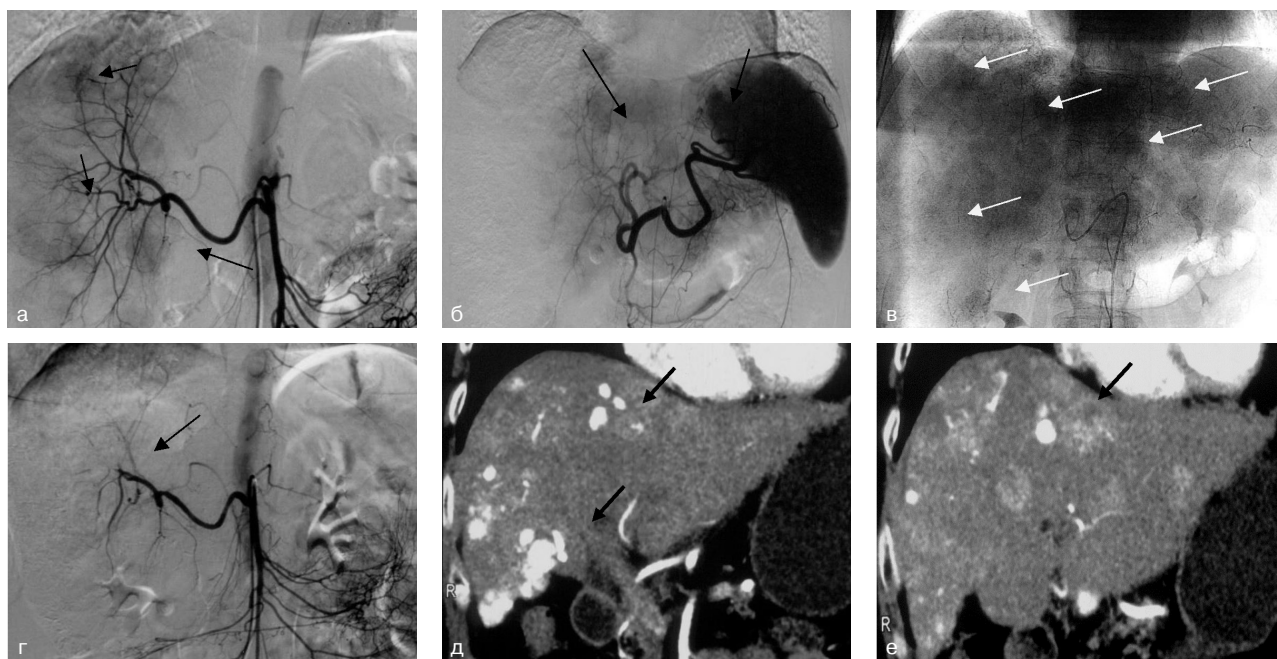


Рис. 1. Рентгенограммы пациентки X., 67 лет. Метастазы НЭО без выявленного первичного очага. а, б — при диагностической ангиографии вариант сосудистой анатомии: замещающая правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной (а), левая печеночная от чревного ствола (б). В обеих долях визуализируются множественные патологические образования с опухолевыми сосудами смешанной васкуляризации (стрелки); в, г — при контрольных ангиограммах после МХЭПА отмечается компактное накопление масляного контрастного вещества в опухоли (белые стрелки), окклюзия опухолевых сосудов (черная стрелка); д, е — при контрольном МСКТ через 1 мес. после двух циклов подоловой МХЭПА накопление химиоэмболизата в метастазах обеих долей (жирные стрелка), уменьшение размеров узлов на 25% (частичный ответ по mRecist). При повторных обследованиях через 28 мес. от начала лечения диагностирована первичная опухоль в тонкой кишке, выполнено ее хирургическое удаление. Гистологическое заключение — НЭО, G-2. Всего выполнено 9 циклов МХЭПА при восстановлении неоваскуляризации в опухолевых узлах за 84 мес. Продолжительность жизни пациентки составила 96 мес.

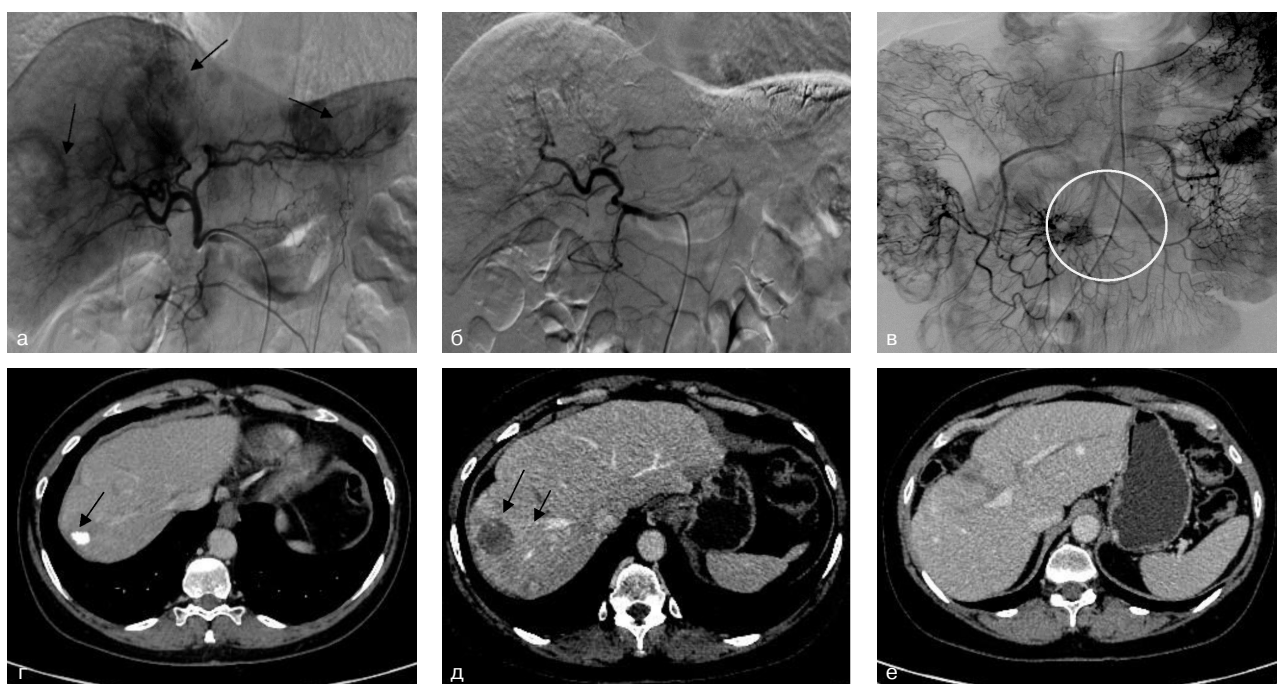


Рис. 2. Рентгенограммы пациентки П., 1959 г.р. Метастазы НЭО без выявленного первичного очага. а — при артериогапатографии в обеих долях печени гиперваскулярные патологические образования от 30 до 50 мм в диаметре с опухолевыми сосудами (стрелки). Выполнена масляная химиоэмболизация всех патологических очагов суспензией 50 мг доксорубицина и 10 мл сверхжидкого липиодола с окклюзией питающей артерий мелкокарезанной гемостатической губкой; б — контрольная ангиография после химиоэмболизации из общей печеночной артерии: отмечается компактное накопление химиоэмболизата в опухоли, неоваскуляризация отсутствует. Частичный ответ на лечение сохранялся в течении 6 мес.; в — верхняя мезентерикография через 6 мес. после химиоэмболизации при появлении нового метастаза в печени. Ангиографические признаки первичной злокачественной опухоли тонкой кишки: узурация артерий, «втяжение» контура брыжейки, ранний венозный сброс (белый кружок). При лапароскопии обнаружена опухоль брыжейки тонкой кишки, выполнена ее резекция. Гистологическое заключение — опухоль тонкой кишки G-1, высокая экспрессия хромогранина. Назначен октреотид — депо; г, д, е — при контрольном КТ через 1 мес. после трех циклов МХЭПА после удаления первичной опухоли визуализируются следы липиодола (олеогранулема — стрелка), отсутствие неоваскуляризации в опухолевых узлах (тирстрелки), регресс метастазов левой доли печени (полный ответ по mRecist). Пациентка в процессе терапии октреотид — депо 40 мг в мес., ремиссия — 72 мес.

вмешательства: атипичные резекции печени или радиочастотная / микроволновая их абляция (РЧА/МВА). Возможность выполнения радикального или циторедуктивного оперативного вмешательства оценивалась по данным КТ, а в качестве критериев использовались уменьшение объема и распространения опухолевого поражения, стабилизация основного заболевания.

Оценка эффективности лечения осуществлялась по критериям mRECIST 1.1. (2009 г.): частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30 %; полный ответ (Complete Response — CR) — исчезновение всех очагов; прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм), появление новых очагов; стабилизация заболевания (Stable Disease — SD). Из всего количества исследуемых очагов выделяются: целевые, по которым в дальнейшем оценивается динамика заболевания и прочие (нецелевые очаги).

В результате анализа были выделены следующие осложнения после ХЭПА: печеночная и полиорганная недостаточность в 2,1 % случаев (летальный исход 1 % в результате полиорганной недостаточности), абсцессы печени 1,4 % (выполнено чрескожное дренирование), острый холецистит — 3,5 % (разрешены консервативно). Гематологической и системной токсичности выявлено не было.

Средняя продолжительность жизни пациентов с удаленной первичной опухолью составила $37,6 \pm 4,3$ мес., медиана — 86 мес. Если первичная опухоль не была удалена, средняя продолжительность жизни составила $27,4 \pm 2,9$ мес., медиана — 48 мес. соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

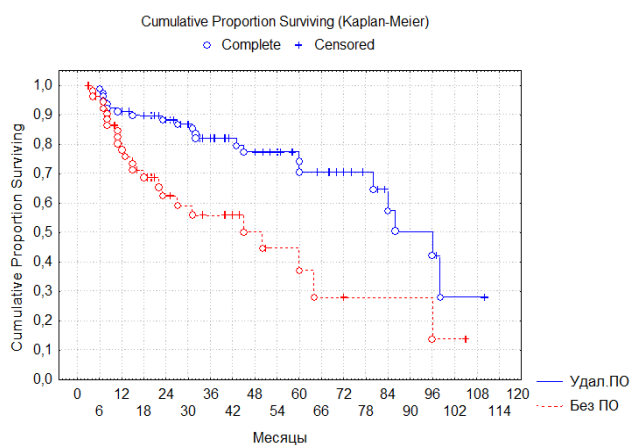


Рис. 3. Кривая выживаемости пациентов с метастатическим поражением НЭО за период 2006-2021 гг. Полученные в процессе выполнения исследования клинические результаты обрабатывались с использованием модуля анализа выживаемости программной системы STATISTICA

Обсуждение

Прогноз течения заболевания при метастатическом поражении печени зависит от степени поражения паренхимы и наличия печеночной недостаточности. Хирургическое вмешательство является методом выбора, поскольку дает преимущество в плане отдаленных результатов. Пациентам с одним или несколькими очагами могут быть применены следующие лечебные стратегии: хирургическое вмешательство, чрескожная термическая абляция. С другой стороны, для пациентов с множественным, билобарным поражением печени показано паллиативное лечение, направленное на уменьшение объема опухоли, снижение ее эндокринной активности. К методам паллиативного лечения относят: биотерапию препаратами соматостатина, использование таргетной терапии, химиоэмболизация образований, паллиативные резекции печени с целью снижения опухолевой нагрузки. Применение указанных методик направлено на уменьшение проявлений карциноидного синдрома, улучшение качества жизни пациентов, а также увеличение времени выживаемости без прогрессирования [12, 13].

Преимущественным методом в лечении метастатического поражения печени является радикальное хирургическое вмешательство [8]. Для тех пациентов, не являющихся кандидатами для операции, у которых развивается рецидив заболевания и при прогрессировании, существует возможность применения методов интервенционной радиологии [14].

В момент проведения интервенционных внутрисосудистых вмешательств, на этапе диагностической ангиографии, можно определить локализацию первичного опухолевого очага. В дальнейшем это позволяет осуществить хирургическое вмешательство с целью удаления первичной опухоли. Успешная эволюция методов интервенционной радиологии во всем мире продолжается на протяжении 30 лет и определяется достижениями в области диагностической визуализации, определении четких рекомендаций по критериям оценки ответа опухоли на лечение [15].

Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) — внутриартериальная инфузия химиопрепаратов с последующей артериальной эмболизацией направлена на повышение локальной концентрации цитотоксических препаратов внутри опухоли и снижение их системной концентрации, что уменьшает риск возникновения нежелательных явлений по сравнению со стандартной системной химиотерапией [16]. Артериальная эмболизация, проводимая после инфузии лекарственных препаратов, вызывает

ишемию опухолевых узлов и предотвращает вымывание химиотерапевтических препаратов из очага, что позволит поддерживать концентрацию веществ локально в течение некоторого времени. При этом препараты можно доставлять с использованием липиодола или посредством насыщенных препаратами гранул, микросфер. По данным М.Е. Egger и соавт., частичный и полный ответ после ХЭПА, оцененные по RECIST, составляют 96 % ($p = 0,004$), а медиана выживаемости — 35,9 мес. [1]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании: медиана выживаемости достигала 37,6+4,3 мес.

Карциноидный синдром является наиболее частым гормональным патологическим проявлением метастатического поражения печени при НЭО. Синдром характеризуется изменчивостью и непостоянством проявлений, определяющих проблемы их купирования. Несмотря на эффективность биотерапии аналогами соматостатина, в большинстве случаев не удается в полной мере достичь необходимого результата. По данным исследований С.Н. Carrasco и соавт., уже после первой ХЭПА у 80 % пациентов снизились проявления карциноидного синдрома; 66 % отметили уменьшение болевого синдрома [17]. В нашем исследовании 65 % пациентов сообщили о снижении интенсивности проявлений карциноидного синдрома после первой ХЭПА (масляная ХЭПА, ХЭПА лекарственно насыщенными сферами).

Учитывая, что около 13 % метастатического поражения печени остается без первично выявленного очага, в некоторых случаях начальный этап ХЭПА, диагностическая ангиография, позволяет его идентифицировать [18]. В нашем исследовании диагностическая ангиография перед выполнением ХЭПА позволила выявить опухоль у 35 % больных. Основным методом в лечении НЭО является удаление первичной опухоли. По результатам проведенного исследования, средняя продолжительность жизни пациентов с удаленной первичной опухолью составила 37,6+4,3 мес., медиана — 60 мес. Если первичная опухоль не была удалена, эти показатели составили 22,9±2,8 мес. и 28 мес. соответственно ($p = 0,04533$). По результатам подобного исследования J.F. Tierney и соавт. (2019), медиана выживаемости составила 49 мес. [19]. Сравнительный анализ данных позволяет продемонстрировать эффективность проводимой комбинированной терапии.

Заключение

Применение ХЭПА — локального воздействия на зону метастатического поражения пе-

чени позволило достичь большего количества ответов на лечение, в сравнении с системной противоопухолевой терапией [20]. Пациентам с первично нерезектабельными метастазами в печени после курсов регионарной химиотерапии удалось провести радикальные (5 %) и циторедуктивные (8 %) оперативные вмешательства.

Применение ХЭПА для воздействия на метастатические очаги НЭО, несомненно, улучшает качество жизни пациентов, снижая интенсивность проявления карциноидного синдрома. Регионарное применение ХЭПА с использованием противоопухолевых антибиотиков (Доксорубин, Митомицин С) увеличивает пятилетнюю выживаемость, и, как следствие, число пациентов со стабилизацией опухолевого процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Egger ME, Armstrong E, Martin RC, et al. Transarterial chemoembolization vs radioembolization for neuroendocrine liver metastases: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg.* 2020;230(4):363–370. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.026.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the united states. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
3. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589–97. doi:10.1002/cncr.29099.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063–72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.
5. Zhang XF, Beal EW, Chakedis J, et al. Early recurrence of neuroendocrine liver metastasis after curative hepatectomy: risk factors, prognosis, and treatment. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1821–30. doi:10.1007/s11605-017-3490-2.
6. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016; 139(12):2679–2686. doi:10.1002/ijc.30400.
7. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121(8):1172–1186. doi:10.1002/cncr.28760.
8. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство. Автор: Долгушин Б.И. Изда-

- тельство: Видар-М. 2022:783. ISBN 978-5-88429-265-9 [Dolgushin BI. Interventional radiology in oncology: National Guidelines. Vidar-M. 2022:783. ISBN 978-5-88429-265-9. (In Russ.)].
9. Юткин М.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., и др. Региональная химиотерапия у пациентов с метастазами в печени гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST). Лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(2):57-74 [Yutkin MV, Polikarpov AA, Tarazov PG, et al. Regional chemotherapy in patients with liver metastases of gastrointestinal stromal tumors (GIST). Radiol Diagn Ther. 2022;5(2):57-74 (In Russ.)].
 10. Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных метастазами злокачественного карциноида в печень. Анналы хирургической гепатологии. 2010;3:19-24 [Tarazov PG, Polikarpov AA, Granov DA. Arterial chemoembolization in the treatment of patients with liver metastases of malignant carcinoid. Ann Surg Hepatol. 2010;3:19-24 (In Russ.)].
 11. Попов С.А., Павловский А.А., Поликарпов А.А., и др. Новые возможности комплексного лечения метастатических и местнораспространенных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(4):493-498 [Popov SA, Pavlovsky AA, Polikarpov AA, et al. New opportunities for comprehensive treatment of metastatic and locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Vopr Onkol. 2018;64(4):493-498 (In Russ.)].
 12. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas. 2010;39(6):753-66. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5.
 13. Kulke MH, Bendell J, Kvols L, et al. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. J Hematol Oncol. 2011;4:29. doi:10.1186/1756-8722-4-29.
 14. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases. J Gastrointest Oncol. 2020; 11(3):590-600. doi:10.21037/jgo.2019.11.02.
 15. Touloupas C, Faron M, Hadoux J, et al. Long term efficacy and assessment of tumor response of transarterial chemoembolization in neuroendocrine liver metastases: a 15-year monocentric experience. Cancers (Basel). 2021;13(21):5366. doi:10.3390/cancers13215366.
 16. Biolato M, Marrone G, Racco S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for unresectable HCC: a new life begins? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010;14(4):356-62.
 17. Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, et al. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. AJR Am J Roentgenol. 1986;147(1):149-54. doi:10.2214/ajr.147.1.149.
 18. Scoggins CR. TACE or TARE for unresectable neuroendocrine liver metastases: can we finally start to focus on value? Ann Surg Oncol. 2021;28(4):1876-1877. doi:10.1245/s10434-021-09598-4.
 19. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Surgery. 2019;165(3):644-651. doi:10.1016/j.surg.2018.09.006.
 20. Topaloglu S, Ozturk MH. Chemoembolization for neuroendocrine liver metastasis. Hepatogastroenterology. 2014;61(130):398-404. doi:10.5754/hge12223.

Поступила в редакцию 02.11.2022

Прошла рецензирование 14.02.23

Принята в печать 16.02.2023

*L.A. Solovyova, A.A. Polikarpov, S.A. Popov,
A.V. Pavlovsky, A.V. Kozlov, D.A. Granov,
D.N. Maistrenko*

The possibilities of intra-arterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable liver metastases of neuroendocrine tumors

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

Introduction. The liver is a common site of metastasis for neuroendocrine tumors (NET). The number, size, and distribution of liver metastases are important factors that influence the prognosis and quality of life of patients.

Until recently, surgical resection was the preferred treatment method. However, due to the multifocal and predominantly bilobar nature of liver involvement in NET metastases, many patients with NET metastases are not eligible for surgical intervention.

Aim. To analyze the results of intra-arterial chemoembolization in treating patients with unresectable liver metastases of NET.

Materials and methods. We conducted a retrospective evaluation of treatment outcomes using interventional radiology methods for 142 patients with liver metastases of NET between 2006 and 2021.

Results. After two cycles of regional chemotherapy, a complete response was achieved in 13 % of patients, partial response in 20 %, stabilization in 53 %, and progression in 14 %. Reduction of carcinoid syndrome symptoms was observed in 65 % of patients. In patients with primary unresectable NET liver metastases after regional chemotherapy, radical surgery was possible in 5 % of cases and cytoreductive surgery in 8 % of cases.

Conclusion. The number, size, and location of liver metastases are important factors determining the disease prognosis and the patient's quality of life. Given the multifocal, predominantly bilobar nature of liver involvement, the majority of patients with NET metastases are not suitable for surgery. Interventional radiology methods are an effective alternative treatment that can reduce tumor burden, alleviate symptomatic manifestations of carcinoid syndrome, and prepare the patient for further cytoreductive interventions.

Keywords: interventional radiology; intra-arterial chemotherapy; neuroendocrine tumors; liver metastases

For citation: Solovyova LA, Polikarpov AA, Popov SA, Pavlovsky AV, Kozlov AV, Granov DA, Maistrenko DN. The possibilities of intra-arterial chemoembolization in the treatment of patients with unresectable liver metastases of neuroendocrine tumors. Voprosy Onkologii. 2023;69(2):285-291. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-2-285-291

Сведения об авторах

*Соловьева Людмила Александровна, врач хирург, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-8326>, solovyova.lyudmila@gmail.com.

Поликарпов Алексей Александрович, д-р. мед. наук, врач по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, pol1110@mail.ru.

Попов Сергей Александрович, канд. мед. наук, заведующий 2 хирургическим отделением, врач онколог, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>, spsergey27@mail.ru.

Павловский Александр Васильевич, д-р. мед. наук, проф., врач онколог, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-3994-1329>, prof_pavlovs@mail.ru.

Козлов Алексей Владимирович, д-р. мед. наук, врач по рентгеноэндоваскулярным методам диагностики и лечения, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>, av_kozlov@mail.ru.

Гранов Дмитрий Анатольевич, д-р. мед. наук, проф., акад. РАН, научный руководитель центра, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, dmitriigranov@gmail.com.

Майстренко Дмитрий Николаевич, д-р. мед. наук, проф., директор, ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>, may64@inbox.ru.

*Solovyeva Lyudmila Aleksandrovna, MD, surgeon, postgraduate student of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: solovyova.lyudmila@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-8326>.

Polikarpov Alexey Aleksandrovich, MD, DSc (Med.), Prof., Doctor of endovascular methods of diagnosis and treatment, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: pol1110@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.

Popov Sergey Alexandrovich, PhD (Med.), Head of the 2nd Surgical Department, Oncologist, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: spsergey27@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>.

Pavlovskii Alexander Vasilievich, MD, DSc (Med.), Prof., Oncologist, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: prof_pavlovs@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-3994-1329>.

Kozlov Alexey Vladimirovich, MD, DSc (Med.), Prof., Doctor of endovascular methods of diagnosis and treatment, Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: av_kozlov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>.

Granov Dmitry Anatolyevich, DSc (Med.), Prof., Academician of the RAS, Scientific Director of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: dmitriigranov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. 197758.

Maistrenko Dmitry Nikolaevich, DSc (Med.), Prof., Director of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70 Leningradskaya st., St. Petersburg, 197758, Russia, email: may64@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>.



*К.И. Кулаев¹, А.В. Важенин², Д.М. Ростовцев¹, Я. Ким³,
 П.А. Зайцев³, А.В. Привалов¹, А.В. Валик³, К.С. Зуйков¹, И.М. Юсупов¹,
 И.А. Попова¹, Е.А. Пушкарев¹*

Искусственный интеллект в диагностике новообразований толстого кишечника — разработка, внедрение технологии и первые результаты

¹ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск

³ООО «Эндоскопическая видеодиагностика Лаб», г. Челябинск

Введение. Проблема диагностики и лечения колоректального рака является крайне актуальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по изучению рака за 2020 г., в мире ежегодно регистрируется около 1,93 млн. случаев колоректального рака. Несмотря на постоянное совершенствование эндоскопического оборудования, число случаев пропущенного рака толстой кишки после выполнения диагностической колоноскопии колеблется от 2,1 % до 5,9 %. В диагностике предраковой патологии доля таких исследований достигает 32,8 %. Причин пропуска патологии множество, одна из которых «человеческий фактор»: частота выявленной патологии зависит от квалификации и опыта врача-эндоскописта.

Цель исследования. Оценить эффективность диагностической колоноскопии с применением системы искусственного интеллекта в детекции новообразований толстого кишечника.

Материалы и методы. С 2021 по 2022 гг. в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» совместно с российской компанией EVA Lab (ООО «ЭВА Лаб») была разработана, апробирована и внедрена система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе алгоритмов искусственного интеллекта. Исследование включает в себя анализ материалов в отношении 944 пациентов с различной патологией толстого кишечника — 338 мужчин (41,1 %) и 556 женщин (58,9 %). Средний возраст мужчин составил $64 \pm 12,9$ лет, женщин $63 \pm 10,2$ лет. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа (контрольная) — ретроспективная, формировалась до внедрения в 2020 г. систем на основе искусственного интеллекта, в нее вошли 634 пациента. Вторая группа (группа исследования) — это проспективная когорта, которая начала формироваться с 2020 г. с

момента внедрения системы искусственного интеллекта) включила 310 пациентов. В обеих группах диагностические колоноскопии выполнялись одними и теми же врачами-эндоскопистами со стажем не менее 10 лет.

Результаты. В контрольной группе пациентов было обнаружено 358 (56,4 %) новообразований толстого кишечника, а в группе исследования — 204 (65,8 %). Наибольшая эффективность системы искусственного интеллекта достигалась при детекции новообразований до 1,0 см в диаметре. Если сравнивать частоту выявления новообразований в группе исследования и контрольной группе в категориях пациентов с размером новообразования до 0,5 см и с размерами от 0,5 до 1,0 см, то разница составит 15,7 %, т. е. в группе исследования новообразования регистрировались значительно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При размерах новообразования более 1,0 см в диаметре, существенных различий между группами контроля и исследования не обнаружено. Биопсия выполнялась на 13 % чаще в группе исследования по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Система искусственного интеллекта наглядно продемонстрировала свою эффективность в детекции новообразований любых размеров; чувствительность составила 80,7 %. Вероятность обнаружения новообразований менее 1,0 см в диаметре при использовании была выше на 13,7 %, вероятность обнаружения тубулярных аденом всех размеров выше на 9,7 %.

Ключевые слова: искусственный интеллект в эндоскопии; новые технологии в эндоскопии; рак толстой кишки; сверточные нейронные сети; глубинное обучение; ранний колоректальный рак; диагностика КРР; СППВР в колоноскопии

Для цитирования: Кулаев К.И., Важенин А.В., Ростовцев Д.М., Ким Я., Зайцев П.А., Привалов А.В., Валик А.В.,

Зуйков К.С., Юсупов И.М., Попова И.А., Пушкарев Е.А. Искусственный интеллект в диагностике новообразований толстого кишечника — разработка, внедрение технологии и первые результаты. Вопросы онкологии. 2023;69(2):292–299. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-292-299

Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР) за 2020 г., в мире ежегодно регистрируется около 1,93 млн. случаев колоректального рака (КРР). В структуре онкологической заболеваемости КРР находится на третьем месте, а в структуре смертности выходит на второе. В 2020 г. от рака толстого кишечника и прямой кишки умерло 935 000 чел. У мужчин в 2020 г. КРР занимал второе место после рака лёгких и предстательной железы, а у женщин — третье место после рака молочной железы и рака матки. В европейском регионе ежегодно регистрируется 519 тыс. новых случаев КРР, а смертность в 2020 г. составила 12,3 на 100 тыс. населения (МАИР, 2021).

КРР входит в перечень социально значимых заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2020 г. в структуре онкологической патологии доля рака поперечно-ободочной кишки составила 6,9 %, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 5,7 % [1]. Последние 10 лет количество заболеваний КРР в России неуклонно растёт. Так, если в 2010 г. КРР диагностировали у 26148 чел., то в 2020 г. эта цифра увеличилась до 32234, а прирост составил 18,8 %. Наибольший рост в 2020 г. зарегистрирован для опухолей ободочной кишки — 30,6 %, а для рака прямой кишки этот показатель составил 17,7 % [1]. Ряд авторов отмечают «омоложение» контингента больных КРР — среди лиц 20-49 лет заболеваемость увеличилась с 8,3/100000 чел. в 1990-1994 гг. до 11,4/100000 чел. в 2010-2013 гг. [13].

Решение вопроса улучшения результатов лечения КРР во многом связано с ранней диагностикой и внедрением скрининга [2, 6, 11, 12]. Программы скрининга действуют и показали свою эффективность во многих странах: в США, Европе, Японии и других [6, 11, 12]. Неотъемлемой частью профилактики, диагностики и лечения КРР являются эндоскопические методики [8]. КРР имеет достоверно доказанную связь с предраковыми заболеваниями толстой кишки (полипы), т. е. относится к группе потенциально предотвратимых. Своевременное удаление полипов толстого кишечника снижает смертность от колоректального рака на 53 % [8]. Но, несмотря

на все современные эндоскопические методы диагностики, в данном направлении тоже есть ряд проблем. Так, по данным различных авторов, число случаев пропущенного рака толстой кишки после выполнения диагностической колоноскопии колеблется от 2,1 % до 5,9 % [15]. В случае ранней диагностики предраковой патологии данный процент значительно повышается и достигает, по данным различных авторов, 32,8 % [4, 5, 8, 9]. Причин пропуска патологии множество, но Haibin Dong, анализируя данный вопрос, разделил их на две группы. Первая — причины, связанные с визуализацией внутри полого органа с эндоскопической техникой (малый угол обзора, низкая разрешающая способность), с большим количеством очагов патологии, небольшим размером новообразований, плоской формой новообразований и расположением в правой половине толстой кишки. Вторая группа причин — связанные с пациентом: мужской пол, пожилой возраст, абдоминальные боли при процедуре, наличие в анамнезе хирургического вмешательства на брюшной полости, дивертикулы толстой кишки, колоноскопия без анестезии и некачественная подготовка кишечника. Niigoaki Ikematsu выделяет ещё одну причину — «человеческий фактор», когда частота выявленной предраковой или онкологической патологии зависит от квалификации и опыта врача эндоскописта [8].

Одним из вариантов «коррекции» человеческого фактора являются аппаратные средства помощи в обнаружении предраковой и онкологической патологии кишечника. В мировой литературе активно обсуждается вопрос применения систем на основе искусственного интеллекта в момент проведения диагностической колоноскопии с целью повышения качества диагностики предраковой и онкологической патологии толстого кишечника [2, 7, 9, 10]. Суть методики состоит в компьютерном анализе получаемого с эндоскопа изображения с применением различных алгоритмов компьютерной обработки данных. Одна из решаемых задач — это акцентирование внимания врача на патологическом очаге с целью верификации диагноза [2, 8, 9, 10]. В настоящее время появились работы, демонстрирующие эффективность систем искусственного интеллекта в предположении диагноза на основе анализа получаемой картины прямо во время диагностической колоноскопии [2, 14]. Цель применения данных систем — снизить вероятность пропуска предраковой и онкологической патологии и нивелировать «человеческий фактор».

Цель работы — оценить эффективность диагностической колоноскопии с применением системы искусственного интеллекта в детекции новообразований толстого кишечника.

Материалы и методы

С 2021 по 2022 гг. в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» совместно с российской компанией EVA Lab (ООО «ЭВА Лаб») была разработана и проведена апробация системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ). Апробация данной системы была разрешена этическим комитетом от 18.11.2020 заседание №10. Разработанная система основана на применении сверточных нейронных сетей, обученных детекции новообразований толстой кишки. В качестве обучающей базы были использованы публичные базы данных (CVC-Clinic, CVC-Colon, CVC-PolypHD, ETIS-Larib, Kvasir-SEG- всего порядка 3 тыс. кадров) и оригинальные данные (около 1 тыс. кадров), собранные на базе ГБУЗ «ЧОКЦО И ЯМ» в течение 6 мес. в одном из кабинетов клиники и размеченные с помощью врачей-экспертов высшей категории. Всего обучающая выборка состояла из 4 тыс. размеченных кадров. В результате обучения нейронной сети была получена модель, способная выявлять патологии на новых кадрах, которых не было в обучающем наборе. Таким образом, была разработана СППВР, которая в ходе проведения процедуры колоноскопии автоматически детектирует и проводит первичную классификацию найденных новообразований и отклонений по трем классам (полип, дивертикул, очаговое воспаление). Для поиска анализируются кадры, поступающие с устройства видеозахвата и постобработки (видеопроцессора) с использованием алгоритма семантической сегментации на базе архитектуры полносверточной нейронной сети Unet. Алгоритм принимает на вход предобработанные (предобработка включает в себя изменение размера изображения, согласно требованиям алгоритма и нормализацию значений пикселей) изображения, внутри изображений алгоритм выделяет патологические регионы и каждому пикселю изображения с определенной уверенностью назначается класс в зависимости от типа: новообразование, поражение, дивертикул, норма. Затем предсказанные маски проходят постобработку: по заранее определенному порогу отсекаются пиксели, в которых модель недостаточно уверена (из категории патологий он попадает в класс «норма»), и из маски выделяются целые объекты (объект — замкнутая форма, состоящая из пикселей, в которых обнаружена патология).

Все эндоскопические исследования проводились одними и теми же сотрудниками на технике экспертного класса Olympus EVIS EXERA III колоноскопом CF-HQ190L (Япония), имеющим высокое разрешение HD и оснащенный функцией узкоспектрального осмотра.

Система искусственного интеллекта применялась в диагностике патологии толстой кишки. Данные выводились параллельно на отдельный монитор рядом с монитором эндоскопической стойки, справа было представлено изображение с работающей системой ИИ, а слева — неизменённая эндоскопическая картина. Работа системы проиллюстрирована на рис. 1, 2.

Данное исследование включает в себя анализ материалов в отношении 944 пациентов с различной патологией толстого кишечника. Все пациенты были разделены на две группы. Первая группа (контрольная группа) формировалась ретроспективно из пациентов, проходивших обследование в 2021 г. до внедрения в работу СППВР. В данную группу вошли 634 пациента. Вторая группа (группа исследования) — это проспективная, которая начала формироваться в конце 2021 г. с момента внедрения в работу отделения системы искусственного интеллекта, и которая продолжает пополняться в настоящее время. В данную группу вошло 310 пациентов.

В обоснование сопоставимости групп следует подчеркнуть, что диагностические колоноскопии обеих групп выполнялись в одном и том же кабинете колоноскопии

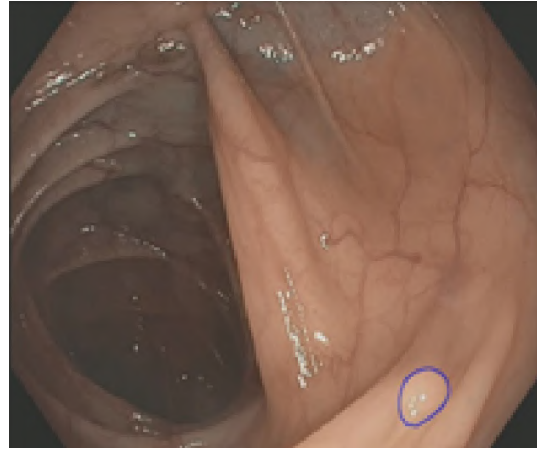


Рис. 1 и Рис. 2. Работа системы

поликлиники ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», на одном и том же оборудовании, одними и теми же врачами-эндоскопистами со стажем работы не менее 10 лет. Направление на колоноскопию производилось как при подозрении на онкопатологию толстого кишечника, так и при онкологических заболеваниях других локализаций, исходя из действующих клинических рекомендаций. Все пациенты готовились к колоноскопии по единому алгоритму, разработанному в отделении, оценка качества подготовки оценивалась по Бостонской шкале.

Выборка пациентов в группы для анализа осуществлялась по следующим критериям:

1. Пациент дал письменное согласие на проведение данного исследования.
2. Подготовка пациента соответствует уровню 8-9 баллов по Бостонской шкале.
3. Колоноскопия выполнена тотально.
4. Диагностическая колоноскопия выполнена на аппарате, поддерживающем HDTV (High Definition TeleVision) разрешение.
5. Выход из слепой кишки колоноскопом осуществлялся более 6 мин.
6. Пациент ранее не участвовал в скрининговых исследованиях.
7. Пациент не сдавал кал на скрытую кровь.
8. Показания для выполнения диагностической колоноскопии выставлены врачом онкологом на основании клинических данных.

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Невозможность проведения диагностической колоноскопии вследствие наличия сопутствующей патологии или общего состояния человека.

2. Пациент не дал согласие на проведение данного исследования.
3. Подготовка пациента ниже 8 баллов по Бостонской шкале.
4. Колоноскопия выполнена не полностью (осмотрены не все отделы толстого кишечника).
5. Диагностическая колоноскопия выполнена на аппарате, не поддерживающем HDTV формат изображения.
6. У пациента ранее был диагностирован полипоз кишечника.
7. При проведении колоноскопии возникло осложнение.

Результаты

Всего в исследование вошло 944 пациента. Распределение по демографическим признакам (пол, возраст) участников исследования было следующим:

1. Контрольная группа (634 пациента): мужчины — 218 чел. (34,4 %), женщины — 416 чел. (65,6 %). Средний возраст составил в группе $65 \pm 14,2$ лет.
2. Группа исследования (310 пациентов): мужчины — 120 чел. (38,7 %), женщины — 190 чел. (61,3 %). Средний возраст — $64 \pm 9,4$ лет.

Распределение по полу и возрасту в контрольной группе и группе исследований было сопоставимо.

Данные по размерам новообразований и распределение по группам сведены в табл. 1

В результате в обеих группах было обнаружено 562 новообразования, у 57 (5,7 %) пациентов было выявлено новообразование с подозрением на малигнизацию. Следует отметить, что у некоторых пациентов были диагностированы мно-

жественные новообразования кишечника, у части из них — несколько очагов малигнизации в кишечнике. При анализе табл. 1 видно, что при этом количество биопсий в группе исследования составляет 169 (54,5 %), что больше по сравнению с контрольной группой, в которой биопсию выполняли лишь в 263 (41,4 %) случаев ($p < 0,001$).

При детальном анализе отмечается значимо большее количество новообразований небольших размеров (до 0,5 см в диаметре) в группе сравнения — 96 (30,9 %) по сравнению с контрольной группой, где их было 156 (24,6 %); $p < 0,05$. При обнаружении множественных новообразований небольшого размера осмотр продолжался в узком спектре с использованием режима NBI (narrow band imaging — узко спектральная визуализация), выполнялась биопсия новообразований с наиболее измененной слизистой, в т. ч. и подозрительных в отношении малигнизации, что объясняет меньшее количество проведенных биопсий в сравнении с общим количеством выявленных новообразований. Показанием к проведению биопсии была деформация сосудистого рисунка по типу 2a, 2b и 3 по классификации JNET (Japan NBI Expert Team). Новообразований 0,5–1,0 см в диаметре в группе исследования зарегистрировано 61 (19,7 %) штука, по сравнению с контрольной группой, где их было 78 (12,3 %) штук. При статистическом анализе отмечается значимое отличие в данных группах ($p < 0,05$). Новообразования от 1,0 до 2,0 см в диаметре в группе исследова-

Таблица 1. Распределение пациентов по размерам новообразования

	Контрольная группа n-634		Группа исследования n-310		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Количество биопсий	263	41,4	169	54,5	$p < 0,001$
Новообразование до 0,5 см	156	24,6	96	30,9	$p < 0,05$
Новообразование 0,5–1,0 см	78	12,3	61	19,7	$p < 0,05$
Новообразование 1,0–2,0 см	57	8,9	38	12,2	$p > 0,05$
Новообразование более 2,0 см	29	4,5	17	5,4	$p > 0,05$
Подозрение на злокачественное новообразование	38	5,9	19	6,1	$p > 0,05$
Итого	358	56,5	204	65,8	

Таблица 2. Данные гистологической верификации, полученные в исследовании

Показатель	Контрольная группа		Группа исследования	
	Абс.	%	Абс.	%
Гиперпластические полипы	72	27,4	31	18,4
Тубулярная аденома	136	51,8	104	61,5
Тубулярно-ворсинчатая аденома	28	10,6	19	11,3
Злокачественное новообразование	27	10,2	15	8,8
Итого	263	100	169	100

ния были выявлены в количестве 38 (12,2 %) штук, а в контрольной — 57 (8,9 %), результаты оказались сопоставимы ($p > 0,05$). Такая же тенденция отмечается при размерах новообразования более 2,0 см в диаметре — их в группе исследования было выявлено 17 (4,8 %), а в контрольной — 29 (4,5 %), ($p > 0,05$). Анализ показал, что в группе исследования подозрения на злокачественное новообразование были в 19 (6,1 %) случаях, а в группе контроля — в 38 (5,9 %) ($p > 0,05$).

Дополнительно оценивалась возможность радикального эндоскопического удаления выявленных новообразований. Врачи эндоскописты оценивали и предполагали глубину их инвазии с использованием классификации JNET по изменениям сосудистого рисунка и подвижности новообразования, а также выполнялось эндоскопическое ультразвуковое исследование. Система искусственного интеллекта констатирует факт наличия новообразования в просвете полого органа с учетом вышеперечисленных факторов, не формулируя окончательный диагноз.

Анализ данных гистологического исследования (табл. 2) показал, что количество выявленных гиперпластических полипов в группе исследования было меньше, чем в контрольной группе — 31 (18,4 %) против 72 (27,4 %). Количество тубулярных аденом в группе исследования составило 104 (61,5 %) против 136 (51,8 %), тубулярно-ворсинчатых аденом — 19 (11,3 %) против 28 (10,6 %), а злокачественных новообразований — 15 (8,8 %), против 27 (10,2 %). Чувствительность системы в диагностике новообразований кишечника различного генеза составила 80,7 %, при специфичности 71,8 % и дискриминативности 52,5 %.

Обсуждение

В контрольной группе, состоящей из 634 пациентов, было обнаружено 358 (56,4 %) новообразований толстого кишечника, а в группе исследования, состоящей из 310 пациентов — 204 (65,8 %). В исследование были включены пациенты, у которых были обнаружены множественные новообразования в разных отделах кишечника. Так, у одного из пациентов при диагностической колоноскопии одновременно выявлено 19 новообразований.

Применение СППВР на базе алгоритмов искусственного интеллекта показало свою эффективность в детекции новообразований всех размеров. Однако, наибольшая эффективность данной системы была характерная при идентификации новообразований до 1,0 см в диаметре. Если сравнивать частоту выявления новообразований для категорий пациентов с размером

новообразования до 0,5 см и с размерами от 0,5 до 1,0 см, то в группе исследования новообразования регистрировались чаще на 13,7 %, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Это обусловлено тем, что система ИИ акцентировала внимание врача на патологических участках слизистой, которые зачастую пропускаются при колоноскопии, позволяя обнаруживать новообразования небольшого размера в существенно большем количестве случаев.

При размерах новообразования более 1,0 см в диаметре, значимых различий в контрольной группе и группе исследования не обнаружено. При размерах новообразования более 2,0 см в диаметре отмечается не всегда корректная работа системы, а именно неадекватное «контурирование» границ патологического новообразования и «фрагментация» очерчивания патологии, для устранения этого недостатка требуется дальнейшее обучение системы.

Не обнаружено статистически значимых различий между группами в частоте выявления злокачественных новообразований толстого кишечника больших размеров. При выявлении новообразования большого размера, охватывающего полуциркулярно или циркулярно просвет кишки, алгоритм срабатывал некорректно, частично контурируя патологический очаг или контурируя только экзофитные части опухоли, а «стелющаяся» часть опухоли воспринималась системой как неизменная стенка органа.

Биопсия выполнялась на 13,1 % чаще в группе исследования по сравнению с контрольной группой, что напрямую было связано с более значительным количеством выявленных новообразований. Тубулярные аденомы в группе исследования регистрировались на 9,7 % чаще, чем в контрольной группе. Это может быть связано с их размерами и формами роста, увеличивающими риск пропуска такой патологии при стандартной колоноскопии или врачами с недостаточным опытом.

Специфичность метода составила 71,8 %, но данный показатель требует критического осмысления, так как заключение о выявленном новообразовании формировалось, исходя из макроскопических характеристик новообразования, Парижской классификации и международной классификации JNET.

В предлагаемой статье мы делимся первыми результатами работы системы на основе искусственного интеллекта в диагностике новообразований кишечника. Мы осознаем, что группы сравнения вынужденно формировались не в полном соответствии с международными критериями рандомизации. Также не все выявленные новообразования в кишечнике одномоментно удалялись, что не позволит сформировать такой

значимый индекс, как adenoma detection rate (ADR). Вместе с тем, мы продолжаем обучать систему, заставляя ее реагировать на новообразования в кишечнике, прежде всего, качественным образом, успешно решая возникающие проблемы. В дальнейшем на основе данного «пилотного» анализа мы планируем провести многоцентровые исследования для всесторонней оценки эффективности, чувствительности и специфичности разработанной методики.

Ниша данной системы — скрининг или «первичный фильтр». В целом система ИИ показала себя эффективной методикой помощи врачу-эндоскописту, которая, с нашей точки зрения, позволяет нивелировать негативное влияние «человеческого фактора» и более эффективно обнаруживать патологические новообразования небольшого размера с последующим дообследованием для определения алгоритмов лечения и, при необходимости, резектабельности выявленных изменений. Предлагаемая система будет наиболее результативна и полезна в рамках работы центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП).

Выводы

1. Система компьютерного анализа продемонстрировала свою эффективность в детекции новообразований любых размеров; чувствительность разработанного метода составляет 80,7 %.
2. Система высокоэффективна в детекции новообразований менее 1,0 см в диаметре, а доля обнаруженных новообразований при использовании ИИ оказалась выше на 13,7 % ($p < 0,001$).
3. Использование ИИ статистически значительно увеличивает эффективность обнаружения тубулярных аденом небольших размеров на 9,7 %.
4. Необходима оптимизация методики для дальнейшего повышения точности системы при диагностике новообразований более 2 см.
5. Целесообразно разработать систему аппаратной оценки размеров новообразования в просвете толстого кишечника.
6. Планируется разработать систему аппаратного формирования «карты» полого органа и автоматическую систему топирования патологии в просвете толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). 2021 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). 2021 (in Russ.)].
2. Нестеров П.В., Ухарский А.В., Кислов Н.В. Региональная клиничко-экономическая модель скрининга колоректального рака. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):146–159 [Nesterov PV, Ukharsky AV, Kislov

- NV. Regional clinical and economic model of colorectal cancer screening. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(3):146-59 (in Russ.)].
3. Завьялов Д.В., Кашин Н.В., Нестеров П.В., и др. Алгоритм уточняющей диагностики и интрапросветного эндоскопического удаления эпителиальных новообразований толстой кишки. *Колопроктология*. 2021;20(1):17–22 [Zavyalov DV, Kashin SV, Nesterov PV, et al. Algorithm for clarifying diagnostics and intraluminal endoscopic removal of colorectal epithelial neoplasms. *Koloproktologia*. 2021;20(1):17–22. (in Russ.)]. doi:10.33878/2073-7556-2021-20-1-17-22.
4. Antonelli G, Badalamenti M, Hassan C, et al. Impact of artificial intelligence on colorectal polyp detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;52-53:101713. doi:10.1016/j.bpg.2020.101713.
5. Dong H, Ren Y, Jiang B. Risk factors associated with missed colorectal lesions in colonoscopy and impact of colonoscopy with anesthesia on miss rate. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(4):484-491. doi:10.1080/00365521.2021.1879248.
6. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:224–235. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.014.
7. Ishiyama M, Kudo SE, Misawa M, et al. Impact of the clinical use of artificial intelligence-assisted neoplasia detection for colonoscopy: a large-scale prospective, propensity score-matched study (with video). *Gastrointest Endosc*. 2022;95(1):155–163. doi:10.1016/j.gie.2021.07.022.
8. Ikematsu H, Murano T, Shinmura K. Detection of colorectal lesions during colonoscopy. *DEN Open*. 2021;2(1):e68. doi:10.1002/deo2.68.
9. Kamba S, Tamai N, Saitoh I, et al. Reducing adenoma miss rate of colonoscopy assisted by artificial intelligence: a multicenter randomized controlled trial. *J Gastroenterol*. 2021;56(8):746-757. doi:10.1007/s00535-021-01808-w.
10. Lee C, Lin TH, Lin CJ, et al. A noninvasive risk stratification tool build using an artificial intelligence approach for colorectal polyps based on annual checkup data. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):169. doi:10.3390/healthcare10010169.
11. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, et al. strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418-432. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.043.
12. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1734–40. doi:10.1056/nejmsr1714643.
13. Murphy CC, Sandler RS, Sanoff HK, et al. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):903-909.e6. doi:10.1016/j.cgh.2016.08.037.
14. Nakamoto T, Koyama F, Kuge H, et al. In vitro analysis of exfoliated tumor cells in intraluminal lavage samples after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(1):161–170. doi:10.1007/s00384-021-04037-y.
15. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96–102. doi:10.1053/j.gastro.2006.10.027.

Поступила в редакцию 16.06.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*K.I. Kulaev¹, A.V. Vazhenin², D.M. Rostovtsev¹,
Ya. Kim³, A.P. Zaitsev³, A.V. Privalov¹, A.V. Valik³,
K.S. Zuykov¹, I.M. Yusupov¹, I.A. Popova¹,
E.A. Pushkarev¹*

Artificial intelligence in colon neoplasm diagnosis: development, implementation of technology, and initial results

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, the Russian Federation

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, the Russian Federation

³EVA Lab LLC, Chelyabinsk, the Russian Federation

Introduction. Colorectal cancer is a critical issue that requires prompt diagnosis and treatment. According to the WHO and IARC for 2020, about 1.93 million cases of CRC are registered annually in the world. Despite the advancement of endoscopic equipment, there is still a significant number of missed cases of colon cancer after diagnostic colonoscopy, with a range of 2.1 % to 5.9 %. The proportion of such missed cases for precancerous pathology has reached 32.8 %. Multiple factors contribute to missed pathology, one of which is the «human factor». The frequency of detected pathology highly depends on the qualifications and experience of the endoscopist.

Aim. To evaluate the effectiveness of diagnostic colonoscopy using an artificial intelligence system in detecting colon neoplasms.

Materials and methods. From 2021 to 2022, the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine together with the Russian company EVA Lab (EVA Lab LLC), developed, tested, and implemented a medical decision support system (DMSS) based on artificial intelligence algorithms. The study comprised an analysis of 944 patients with various pathologies of the large intestine, including 338

men (41.1 %) and 556 women (58.9 %). The mean age of men and women was 64 ± 12.9 years and 63 ± 10.2 years, respectively. All patients were categorized into two groups: a retrospective control group comprising 634 patients formed before the implementation of the AI-based system in 2020, and a prospective cohort comprising 310 patients formed from 2020 (the time of implementation of the AI-based system). In both groups, diagnostic colonoscopies were performed by the same endoscopists with a minimum of 10 years of experience.

Results. Among the control group, 358 (56.4 %) cases of colon neoplasms were detected, while in the study group, 204 (65.8 %) cases were detected. Notably, the highest efficiency of the AI system was observed in detecting neoplasms up to 1.0 cm in diameter. When comparing the frequency of neoplasm detection in patient categories with sizes up to 0.5 cm and 0.5 to 1.0 cm, a statistically significant difference of 15.7 % was observed, with neoplasms being detected more frequently in the study group than in the control group ($p < 0.001$). However, with neoplasm sizes over 1.0 cm in diameter, no significant differences were found between the two groups. Biopsy was performed 13 % more frequently in the study group.

Conclusion. The AI system effectively detected neoplasms of any size with 80.7% sensitivity. The system showed a 13.7 % higher probability of detecting neoplasms less than 1.0 cm in diameter and a 9.7 % higher probability of detecting tubular adenomas of all sizes.

Keywords: artificial intelligence in endoscopy, new technologies in endoscopy, colorectal cancer diagnostics, convolutional neural networks, deep learning, early colorectal cancer, CRC diagnosis, medical decision support system (DMSS) in colonoscopy.

For citation: Kulaev KI, Vazhenin AV, Rostovtsev DM, Kim Ya, Zaitsev AP, Privalov A.V., Valik AV, Zuykov KS, Yusupov IM, Popova IA, Pushkarev EA. Artificial intelligence in colon neoplasm diagnosis: development, implementation of technology, and initial results. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):292–299. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-292-299

Сведения об авторах

**Кулаев Константин Иванович*, канд. мед. наук, заведующий эндоскопическим отделением ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; konstant01_chel@mail.ru.

Важенин Андрей Владимирович, акад. РАМ, проф., д-р мед. наук, и.о. ректора ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Ростовцев Дмитрий Михайлович, д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42.

Яна Ким, генеральный директор ООО «Эндоскопическая видеоаналитика Лаб», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Тернопольская, д. 6, пом. 158, эт. 3; yana@evalab.ai.

Зайцев Павел Анатольевич, учредитель ООО «Эндоскопическая видеоаналитика Лаб», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Тернопольская, д. 6, пом. 158, эт. 3.

Валик Андрей Владимирович, научный руководитель ООО «Эндоскопическая видеоаналитика Лаб», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Тернопольская, д. 6, пом. 158, эт. 3.

Привалов Алексей Валерьевич, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по инновационной работе ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42.

Зуйков Константин Сергеевич, врач эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; antrax81@ Rambler.ru.

Юсупов Ильядар Махматович, врач эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; credo88@yandex.ru.

Попова Инна Александровна, врач эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; Inna_33@mail.ru.

Пушкарев Евгений Александрович, врач эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», 484084, Россия, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; eugenerpushkarev@yahoo.com.

**Kulaev Konstantin Ivanovich*, PhD (Med.), Head of Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia, email: konstant01_chel@mail.ru.

Vazhenin Andrey Vladimirovich, DSc (Med.), Prof., Academician RAS, Acting Rector of South-Ural State Medical University, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia.

Rostovtsev Dmitry Mikhailovich, DSc (Med.), Head Physician, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia.

Yana Kim, General manager, EVA Lab LLC, 6 Ternopilskaya St., room 158, floor 3, Chelyabinsk, 484084, Russia, email: yana@evalab.ai.

Zaitsev Pavel Anatolievich, Founder, EVA Lab LLC, 6 Ternopilskaya St., room 158, floor 3, Chelyabinsk, 484084.

Valik Andrey Vladimirovich, Scientific Director, EVA Lab LLC, 6 Ternopilskaya St., room 158, floor 3, Chelyabinsk, 484084.

Privalov Alexey Valerievich, DSc (Med.), Prof., Deputy Chief Physician for Innovative Work, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia.

Zuykov Konstantin Sergeevich, MD, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia, email: antrax81@rambler.ru.

Yusupov Ildar Makhmutovich, MD, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia, email: credo88@yandex.ru.

Popova Inna Alexandrovna, MD, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia, email: Inna_33@mail.ru.

Pushkarev Evgeny Alexandrovich, MD, Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 42 Bluchera St., Chelyabinsk, 484084, Russia, email: eugenepushkarev@yahoo.com.



А.И. Стукань¹⁻³, О.Ю. Чухрай¹, С.Д. Максименко¹

Значение этиопатогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке

¹ГБУЗ «КОД № 1» МЗ КК, г. Краснодар

²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар

³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Установлено, что несмотря на инфильтрацию опухоли иммунокомпетентными клетками, зачастую плоскоклеточный рак головы шеи (ПРГШ) демонстрирует именно иммуносупрессивный тип микроокружения, что влияет на результаты лечения и диктует поиск новых прогностических маркеров и мишеней терапии.

Цель исследования. Изучить состав иммунных клеток при орофарингеальном плоскоклеточном раке (ОФПКР) и тип экспрессии PD-L1 (CPS, TPS) в зависимости от ВПЧ-статуса, пола и возраста.

Материалы и методы. В исследование кафедры онкологии КубГМУ на базе ГБУЗ КОД №1, г. Краснодара, с 2020 г. до июня 2022 г. включено 65 p16-негативных (52 %) и 60 p16-положительных (48 %) больных ОФПКР. У 86 пациентов выполнена оценка уровня TILs, при иммуногистохимическом анализе изучены компоненты иммунного микроокружения по маркерам CD4, CD8, CD68, CD163, CD20, экспрессия PD-L1. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. ВПЧ-положительный статус ассоциирован с раком небных миндалин ($p = 0,021$), более высоким уровнем опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) ($p = 0,007$), вероятно, за счёт Tregs ввиду более достоверной связи с CD4⁺ TILs ($p = 0,007$), чем с CD8⁺ TILs ($p = 0,033$). ОФПКР у женщин в сравнении с мужчинами чаще представлен раком миндалин ($p < 0,001$), характеризуется высокими значениями CD4⁺ TILs ($p = 0,021$) и CD8⁺ TILs ($p = 0,035$), однако более высоким иммунорегуляторным индексом (ИРИ) CD4/CD8 ($p = 0,021$). У женщин установлен более высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках (TPS) ($p = 0,009$) и комбинированный показатель (CPS) ($p = 0,018$), чем у мужчин. Более высокие значения CPS и TPS выявлены при CD4⁺TILs < 30 % ($p = 0,001$, $p = 0,005$ соответственно) и при CD68 $< 8,5$ % ($p = 0,001$). N+ связано с высоким уровнем

CPS PD-L1. У ВПЧ-положительных больных выявлен более высокий уровень экспрессии маркера CD20⁺B-лимфоцитов ($p = 0,02$) в группе моложе 55 лет и уровень CD4⁺TILs ≥ 30 ассоциирован с более высокими значениями CD20 ($p = 0,002$).

Заключение. Тип формирования микроокружения ОФПКР и степень иммунной супрессии различается в зависимости от пола, возраста, ассоциации с транскрипционно активной ВПЧ-инфекцией.

Ключевые слова: орофарингеальный плоскоклеточный рак; p16; ВПЧ-положительный статус; CD4⁺T-лимфоциты; CD8⁺T-лимфоциты; B-лимфоциты; PD-L1-экспрессия

Для цитирования: Стукань А.И., Чухрай О.Ю., Максименко С.Д. Значение этиопатогенеза в формировании локального иммунного ответа при плоскоклеточном орофарингеальном раке. Вопросы онкологии. 2023;69(2):300–307. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307

Введение

Понимание биологии первичного и рецидивного опухолевого процесса при плоскоклеточном раке головы и шеи (ПРГШ) является весьма актуальной задачей ввиду необходимости улучшения показателей выживаемости у этой крайне сложной когорты онкологических пациентов. В большинстве исследований в качестве перспективных терапевтических мишеней выступают компоненты иммунного ответа в микроокружении опухоли (МО), которые играют значимую роль в течении заболевания, эффективности лечения и резистентности к терапии [1, 2]. Кроме этого, предполагается, что именно сочетание этиопатогенетических основ развития опухолевого процесса и характер иммунного ответа определяют архитектуру предопухолевой ниши, состав МО, иерархию взаимодействий компонентов опухолевой стромы с опухолевой клеткой. Установлено, что МО ПРГШ характеризуется наличием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) различного субпопуляционного

состава — CD8⁺ Т-лимфоциты (Т-ЛФ), CD4⁺ Т-ЛФ, в т. ч. Т-регуляторные лимфоциты (Tregs), В-лимфоциты (В-ЛФ), а также опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ), миелоидными супрессивными клетками (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), натуральными киллерами (НК-клетки). Несмотря на инфильтрацию опухоли иммунокомпетентными клетками, зачастую ПРГШ демонстрирует иммуносупрессивный тип микроокружения [3, 4]. Орофарингеальный плоскоклеточный рак (ОФПКР) в последние десятилетия демонстрирует неуклонный рост заболеваемости [5]. При этом транскрипционно-активный вирус папилломы человека (ВПЧ) стал наиболее распространенной причиной ОФПКР в мире [6, 7]. В исследованиях показано, что TILs связаны с клиническим течением и прогнозом при онкологических заболеваниях различных локализаций, в т. ч. ПРГШ [8]. Необходимо понимать, что в реализации адаптивного иммунного ответа при ВПЧ-ассоциированном ОФПКР участвуют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs), которые также могут быть специфичны в отношении ВПЧ-инфицированной опухолевой клетки, экспрессирующей E7 ВПЧ-16 типа. При этом низкий уровень TILs у курильщиков коррелирует с поздними стадиями и локорегионарным рецидивом. Однако сложность стандартизации TILs лимитирует применение маркера на практике [9, 10].

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным ОФПКР демонстрируют лучший ответ на химиолучевую терапию, а также более высокие показатели выживаемости в сравнении с больными ВПЧ-негативным ОФПКР [11]. При этом весьма важен вопрос деинтенсификации лечения с целью снижения побочных эффектов терапии больных ВПЧ-ассоциированным ОФПКР низкого риска без анамнеза курения и с ранними стадиями. Однако зачастую попытки деэскалации терапии в общей группе ВПЧ-позитивного рака демонстрируют худшие результаты показателей выживаемости [12, 13]. Это свидетельствует о необходимости выделения дополнительных диагностических маркеров для стратификации риска и индивидуализации терапии ввиду существования гетерогенности биологических механизмов канцерогенеза и их сочетаний [14].

Цель исследования — изучить субпопуляционный состав иммунных клеток микроокружения при орофарингеальном раке и тип экспрессии PD-L1 (CPS, TPS) в зависимости от ВПЧ-статуса, пола и возраста.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и

ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с 2020 г. проводится набор пациентов с раком ротоглотки и известным ВПЧ-статусом по суррогатному маркеру p16. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 87 от 24 марта 2020 г.). Критерии включения:

1. больные местно-распространённым, рецидивирующим или метастатическим орофарингеальным раком;
2. гистологически подтверждённый плоскоклеточный рак с оценкой экспрессии p16;
3. доступный биопсийный материал для иммуногистохимического исследования.

Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для характеристики больных использована классификация AJCC TNM 7 пересмотра для достижения единообразия определения распространённости процесса.

На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование на иммуногистостейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам p16 (INK4 BioGenex clone, 1:25), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone10D6 DBS, 1:200), CD20 (clone L26 DBS, 1:100), PD-L1 (clone SP263 IHC Detection Kit, Ventana Medical Systems Roch) и системы визуализации HistoFine Universal Immunoperoxidase Polymer anti-Mouse and Rabbit. ВПЧ-статус оценен по суррогатному маркеру экспрессии p16INK4a. ВПЧ-позитивность признавалась при ядерно-цитоплазматической положительной экспрессии более 70 % клеток включительно. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) оценены при окраске гематоксилином и эозином. TIL оценивался в стромальном компоненте опухоли: в строме учитывался % площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. В подсчете иммунных клеток учитывались лимфоидные и гистиоцитарные элементы, непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками, и расположенные в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат не учитывался. Использовали 3 категории инфильтрации: низкую (0–10 %), промежуточную (11–49 %) и высокую (50–100 %) [15]. Уровень хелперных Т-ЛФ оценен по маркеру CD4, цитотоксических Т-ЛФ — по маркеру CD8. Экспрессия CD68 оценена как маркер M1 и M2-поляризованных ОАМ, CD163 — как маркер M2-ОАМ, CD20 — как маркер В-ЛФ. Значения экспрессии маркеров CD4, CD8, CD20, CD68, CD163 оценены как процент окрашенных клеток от мононуклеарных иммунных клеток, расположенных интра-туморально и стромально (100 %). Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8 и индекс CD68/CD163 оценены как соотношение медиан значений уровня экспрессии (%) в подгруппах.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22. Применены параметрические и непараметрические описательные статистики, оценены средние величины со стандартным отклонением и медианы с интерквартильным размахом. В условиях нормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова при сравнительном анализе средних значений применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок. В ином случае применялся метод непараметрического анализа (U-критерий Манна-Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности оценена зависимость исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, использован метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В рамках представленного исследования на момент среза данных в июне 2022 г. включено 125 больных раком орофарингеальной зоны, которым выполнен анализ ВПЧ-статуса по экспрессии p16. Из них выявлено 65 p16-негативных (52 %) и 60 p16-положительных (48 %) образцов опухоли. ИГХ-анализ маркеров иммунного микроокружения выполнен у 86 пациентов — 61 мужчин (71 %) и 25 женщин (29 %). В этой группе ВПЧ-негативный статус установлен у 39, ВПЧ-положительный — у 47 больных. При сравнении клинико-морфологических характеристик больных (табл. 1) в зависимости от ВПЧ-статуса и пола не выявлено различий в возрасте, размере опухоли, наличии метастазов

в регионарных лимфоузлах. Уровень экспрессии маркеров CD163, CD68, соотношения CD4/CD8 и CD163/CD68 не зависят от ВПЧ-статуса и пола ($p > 0,05$). ВПЧ-положительный статус статистически значимо ассоциирован с раком небных миндалин ($p = 0,021$), высоким уровнем опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (TILs $\geq 50\%$) ($p = 0,007$), и более высокими показателями CD4⁺ TILs и CD8⁺ TILs ($p = 0,007$, $p = 0,033$ соответственно) в сравнении с ВПЧ-негативной группой. Рак ротоглотки у женщин в сравнении с мужчинами зачастую представлен раком миндалин ($p < 0,001$), более высоким уровнем CD4⁺ TILs ($p = 0,021$) и CD8⁺ TILs ($p = 0,035$), однако более высоким ИРИ CD4/CD8 ($p = 0,021$). Примеры различий экспрессии изученных маркеров представлены на рис. 1–3.

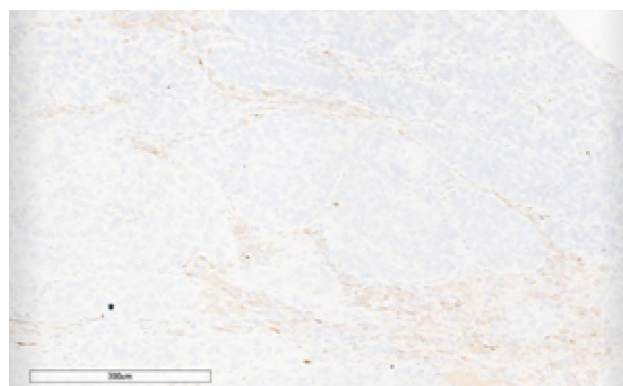
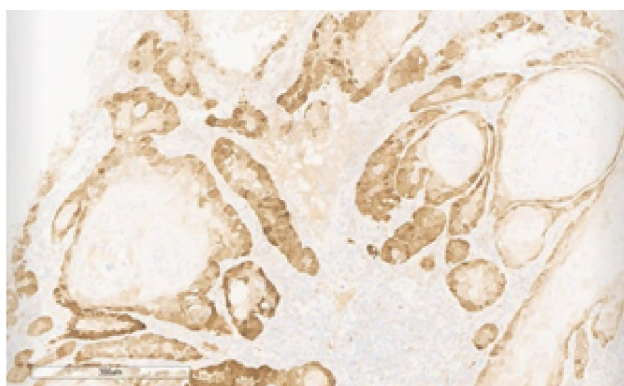


Рис. 1. Слева — гиперэкспрессия p16 (ВПЧ-положительный ОФПКР), справа — отсутствие экспрессии p16 (ВПЧ-негативный ОФПКР)

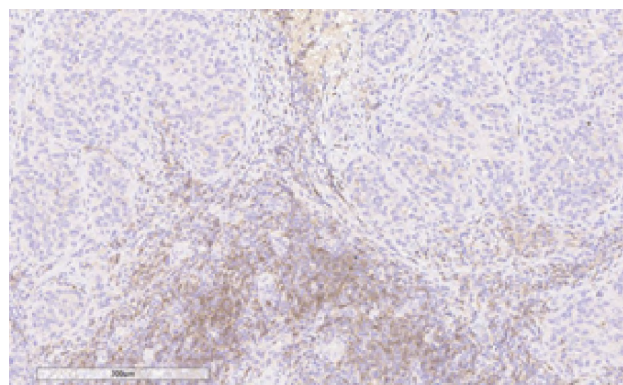
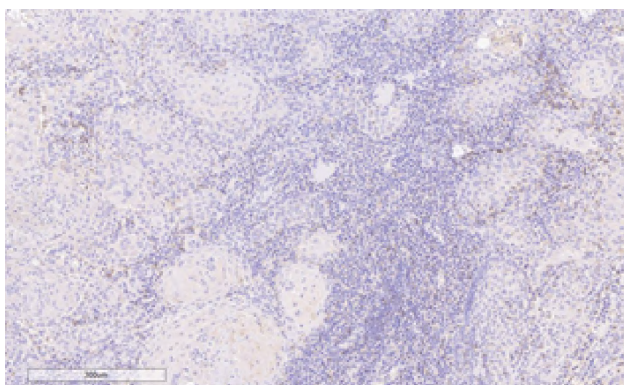


Рис. 2. Слева — низкий уровень CD4⁺ TILs ВПЧ-негативной опухоли, справа — высокий уровень CD4⁺ TILs ВПЧ-положительной опухоли, микрофотография (x300)

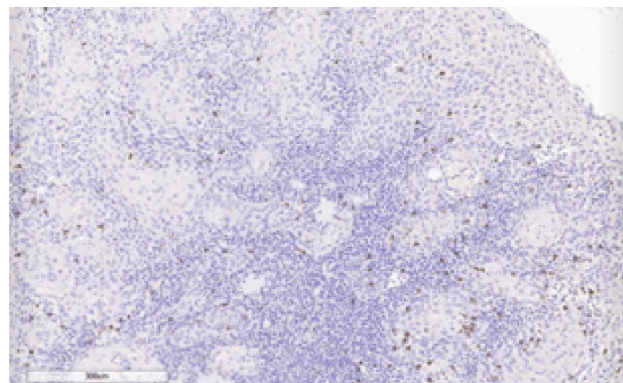
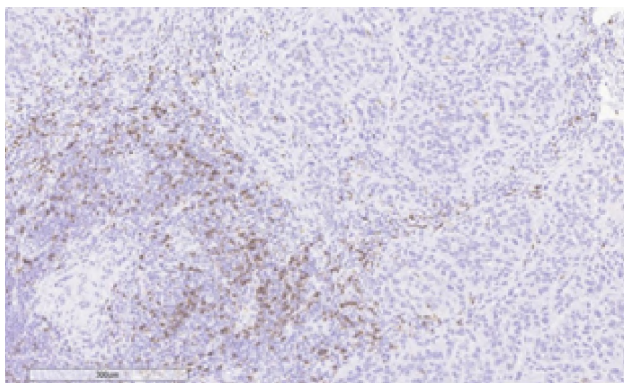


Рис. 3. Слева — высокий уровень CD8⁺ TILs в ВПЧ-положительной группе, справа — низкий уровень CD8⁺ TILs в ВПЧ-негативной группе, микрофотография (x300)

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных ОФПКР в зависимости от p16-статуса и пола

Параметр	P16-статус (n = 86)		p	Пол (n = 86)		p
	P16-отр (n = 39)	P16-пол (n = 47)		Мужской (n = 61)	Женский (n = 25)	
Возраст, Ме (квартили)	56 (51-62)	56 (46-61)	>0,05	_____	_____	NA
T1-2 (n = 35) T3-4 (n = 51)	14 25	21 26	0,509	21 40	14 11	0,091
N0 (n = 40) N1-3 (n = 46)	21 18	19 28	0,278	32 29	8 17	0,100
Локализация Коренья языка (n = 24) Миндалины (n = 16) Небные дужки (n = 43) Мягкое небо (n = 2) ЗСРГ (n = 1)	12 2 23 2 0	12 14 20 0 1	0,021	20 0 37 2 1	3 16 6 0 0	<0,001
TILs, Ме (квартили),%	55 (20-65)	70 (25-90)	0,007	55 (20-75)	70 (60-89)	0,113
CD4+TILs, Ме (квартили),%	15 (5-40)	45 (10-70)	0,007	17,5 (7-70)	42,5 (28-65)	0,021
CD8+TILs, Ме (квартили),%	7 (3-15)	10 (5-20)	0,033	7 (3-27)	10 (10-15)	0,035
CD4+/CD8+ Ме(квартили)	2,33 (1,42-5)	2,5 (1,5-4)	0,534	2 (1,4-4,5)	3,29 (2,3-4,3)	0,021
CD163, Ме (квартили),%	3 (3-5)	3 (3-10)	0,612	5 (3-7,75)	3 (2,25-6,5)	0,708
CD68, Ме (квартили),%	7 (5-10)	10 (5-15)	0,657	10 (5-15)	7 (5-10)	0,668
CD163/CD68 Ме (квартили)	0,6 (0,3-0,7)	0,6 (0,3-0,6)	0,567	0,6 (0,3-0,6)	0,7 (0,3-0,8)	0,530

Примечание: Ме — медиана

Таблица 2. Взаимосвязь размера опухоли и статуса регионарных лимфоузлов с компонентами иммунного МО у больных ОФПКР

Параметр	Размер первичной опухоли AJCC TNM 7		p	Метастазы в лимфоузлы AJCC TNM 7		p
	T1-2 (n = 35)	T3-4 (n = 51)		N0 (n = 40)	N1-2 (n = 46)	
TILs Ме (квартили), %	60 (15-75)	60 (30-85)	0,207	60 (15-88,7)	60 (20-75)	0,105
CD4+TILs Ме (квартили), %	40 (10-70)	25 (10-60)	0,936	27,5 (5,5-77,5)	40 (13,7-61)	0,247
CD8+TILs Ме (квартили), %	10 (3-20)	10 (5-15)	0,886	7 (3-15)	10 (5-20)	0,915
CD4+/CD8+ Ме (квартили)	2,5 (1,6-3,2)	2,33 (1,4-5,3)	0,737	2,41 (1,42-5,3)	2,33 (1,5-4)	0,893
CD163 Ме (квартили), %	5 (3-10)	3 (3-7)	0,615	3 (3-6,5)	5 (3-10)	0,555
CD68 Ме (квартили), %	10 (5-15)	40 (10-70)	0,017	10 (5-14,25)	7 (5-15)	0,169
CD163/CD68 Ме (квартили)	0,46 (0,2-0,6)	0,6 (0,4-0,7)	0,015	0,6 (0,3-0,7)	0,6 (0,4-0,7)	0,537

Таблица 3. Взаимосвязь экспрессии PD-L1 (CPS, TPS) с клинико-морфологическими характеристиками больных и медианами уровня ИГХ-маркеров в исследовании (n = 40)

Параметр	CPS Ме (квартили)	p	TPS, % Ме (квартили)	p
Пол Мужчины (n = 24) Женщины (n = 16)	2 (0,5-6) 5 (3,5-24)	0,018	1 (0,5-2,7) 3,5 (2,1-19,8)	0,009
ВПЧ-статус P16-отр (n = 16) P16-пол (n = 24)	1,25 (0,5-20) 4 (2,2-6,5)	0,171	1 (0,5-5,7) 2,75 (0,8-4,3)	0,134
возраст<55 лет (n = 17) возраст≥55лет (n = 23)	2 (0,5-27,5) 3 (0,5-7)	0,882	1,5 (0,5-3) 2 (2-10)	0,935
T1-2 (n = 19) T3-4 (n = 21)	3 (0,5-5) 3 (1,2-7)	0,402	2,5 (0,5-4,5) 2 (1-3)	0,935
N0 (n = 21) N+ (n = 19)	2 (0,5-5) 7 (3-25)	0,011	1,5 (0,5-3) 2,5 (2-10)	0,17
TILs < 50 % (n = 20) TILs ≥ 50 % (n = 20)	2,5 (0,5-5) 4 (0,5-4,5)	0,142	1,75 (0-4) 2,75 (0,5-4,5)	0,224
CD4+TILs < 30 % (n = 14) CD4+TILs ≥ 30 % (n = 26)	7 (3-25) 2 (0,5-5)	0,001	4 (2-10) 0,5 (0,3-3)	0,005
CD8+TILs < 15 % (n = 20) CD8+TILs ≥ 15 % (n = 20)	5 (2-7) 2,5 (0,5-5)	0,1	2 (1,5-4) 1,5 (0,5-4,5)	0,461
CD4+/CD8+ TILs < 2,15 (n = 17) CD4+/CD8+ TILs ≥ 2,15 (n = 23)	3 (1,25-15) 5 (0-4,5)	0,638	2 (0,5-5,5) 2 (0-4,5)	0,850
CD68 < 8,5 % (n = 18) CD68 ≥ 8,5 % (n = 22)	7 (3-26) 2 (0,5-5)	0,001	3 (2-13,7) 0,5 (0,5-3)	0,003
CD163 < 3 % (n = 21) CD163 ≥ 3 % (n = 19)	3 (2-6) 3 (0,5-25)	0,822	2 (0,5-3) 3 (0,5-7)	0,688
CD163/CD68 < 0,46 (n = 20) CD163/CD68 ≥ 0,46 (n = 20)	3 (2-5) 4 (0,5-25)	0,894	2 (0,7-4) 2 (0-7)	0,512

Таблица 4. Экспрессия маркера В-лимфоцитов (CD20) при ВПЧ-положительном ОФПКР в зависимости от клинико-морфологических параметров и медиан иммунологических маркеров

Параметры	Экспрессия CD20, % n=47	
	Медиана (квартили)	p
Мужчина (n = 25) / женщина (n = 22)	5 (2,5-6) / 4 (3-10)	0,228
Возраст < 55 лет (n = 20) / возраст ≥ 55 лет (n = 27)	5 (3,5-10) / 3 (3-7)	0,02
T1-2 (n = 21) / T3-4 (n = 26)	3 (3-6) / 3 (3-10)	0,413
N0 (n = 19) / N1-3 (n = 28)	3 (3-5) / 5 (3-10)	0,269
TILs < 50 (n = 18) / TILs ≥ 50 (n = 29)	3 (2-7) / 5 (3-10)	0,116
CD4+TILs < 30 (n = 18) / CD4+TILs ≥ 30 (n = 29)	3 (2-5,5) / 5 (3-10)	0,002
CD8+TILs < 15 (n = 26) / CD8+TILs ≥ 15 (n = 21)	5 (2-7,75) / 5 (3-10)	0,343
CD4+/CD8+ TILs < 2,15 (n = 18) / CD4+/CD8+ TILs ≥ 2,15 (n = 29)	5 (3-7) / 5 (3-10)	0,841

Выявлено, что наличие N+ не зависело от уровня TILs и экспрессии CD4, CD8, CD68 и CD163 ($p > 0,05$) (табл. 2).

При анализе ассоциации экспрессии PD-L1 у 40 пациентов ОФПКР выявлено отсутствие связи экспрессии PD-L1 (CPS, TPS) с возрастом, ВПЧ-статусом, размером опухоли и метастазами в лимфоузлах ($p > 0,05$). У женщин выявлены более высокие показатели TPS и CPS в сравнении с мужчинами ($p = 0,009$ и $p = 0,018$ соответственно). Кроме этого, с уровнем с CD4+TILs < 30 ассоциированы более высокие показатели маркеров экспрессии PD-L1 CPS, TPS ($p = 0,001$, $p = 0,005$ соответственно) и CD68 < 8,5 ($p = 0,001$). Однако с N+ связан только более высокий уровень маркера CPS (табл. 3).

Анализ экспрессии маркера В-лимфоцитов CD20 выполнен в когорте 47 больных ВПЧ-положительным ОФПКР. У больных моложе 55 лет выявлен более высокий уровень экспрессии CD20-маркера В-лимфоцитов — на мононуклеарах МО в сравнении с более старшей возрастной группой ($p = 0,02$). Уровень CD4+TILs ≥ 30 также оказался ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии CD20 ($p = 0,002$) (табл. 4).

Обсуждение

Представленные данные согласуются с результатами исследований, где также показано влияние системного и локального иммунного ответа на клиническое течение заболевания, в т. ч. различия в зависимости от ВПЧ-статуса [16]. При этом у пожилых онкологических пациентов имеются существенные особенности иммунного ответа по сравнению с более молодыми больными [17–21].

Высокая экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, как фактор уклонения от иммунного надзора, более свойственны женщинам с ОФПКР ($p = 0,009$ и $p = 0,018$ соответственно). Это может быть связано с гендерными различиями иммунного ответа, где для реализации метастатического потенциала у женщин необходим

более широкий спектр иммунного редактирования опухоли [22–25].

По данным ряда авторов, ВПЧ-положительный ОФПКР представляет собой разнородную когорту, что связано с дополнительными факторами иммуносупрессии при ПРГШ. Исследования продемонстрировали, что лучший прогноз при ВПЧ-положительном ПРГШ был в значительной степени обусловлен опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами (TILs). Высокий уровень инфильтрации внутриопухолевыми и стромальными CD8⁺-Т-ЛФ связан с увеличением показателей выживаемости при ВПЧ-ассоциированном ОФПКР [26]. Однако показатели выживаемости больных с опухолями, ассоциированными с ВПЧ и низким уровнем TILs сопоставимы с ВПЧ-негативным раком [27, 28]. Также вероятно, что и наличие антител к ВПЧ является потенциальным диагностическим маркером ВПЧ-ассоциированного ПРГШ. В представленном исследовании в группе из 47 больных ВПЧ-положительным ОФПКР обнаружено, что более высокий уровень экспрессии CD20⁺В-ЛФ встречается у больных моложе 55 лет. Инфильтрация CD4⁺TILs ≥ 30 ассоциирована с более высоким уровнем инфильтрации CD20⁺ В-ЛФ. Изучение CD20⁺-В-лимфоцитов в микроокружении опухоли привело к пониманию их благоприятного влияния на прогноз многих опухолей. В-лимфоциты являются источником противоопухолевых антител, принимающих участие в реализации антителозависимой цитотоксичности, и служат антигенпрезентирующими клетками, активируя Т-лимфоциты. Однако регуляторные В-лимфоциты характеризуются иммуносупрессивными свойствами [29].

Заключение

Тип формирования микроокружения ОФПКР и степень иммунной супрессии различается в зависимости от пола, возраста, ассоциации с транскрипционно-активной ВПЧ-инфекцией

и влияет на клиническое течение заболевания. Для персонализации прогноза в терапии ОФПКР необходимо оптимизировать анализ клинических и морфологических данных, позволяющих стратифицировать пациентов по принципу этиопатогенеза развития заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Стукань А.И. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, интерпретация результатов, написание текста;

Чухрай О.Ю., Максименко С.Д. — анализ гистологического материала.

ЛИТЕРАТУРА

- Martin L, Zoubir M, Le Tourneau C. Les récives des tumeurs des voies aérodigestives supérieures [Recurrence of upper aerodigestive tract tumors (In French)]. Bull Cancer. 2014;101(5):511–20. doi:10.1684/bdc.2014.1970.
- Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. Cancer Lett. 2017;387:61–68. doi:10.1016/j.canlet.2016.01.043.
- Fang J, Li X, Ma D, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating immune cells in oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2017;17(1):375. doi:10.1186/s12885-017-3317-2.
- Nguyen N, Bellile E, Thomas D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2016;38(7):1074–84. doi:10.1002/hed.24406.
- Lewis JS, Beadle B, Bishop JA, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: guideline from the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(5):559–97. doi:10.5858/arpa.2017-0286-CP.
- Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Азизян Р.И. и др. Оценка распространенности ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака ротоглотки на примере отдельной выборки в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи. 2022;12(1):72–78 [PKheshkhova BG, Mudunov AM, Azizyan RI, et al. Estimation of the prevalence of HPV-positive squamous cell carcinoma of the oropharynx on the example of a separate sample in the Russian Federation. Head and Neck Tumors (HNT). 2022;12(1):72–78 (In Russ.)]. doi:10.17650/2222-1468-2022-12-1-72-78.
- Stukan AI, Porkhanov VA, Bodnya VN. Clinical significance of P16-positive status and high index of proliferative activity in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. Siberian journal of oncology. 2020;19(2):41–48. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-2-41-48.
- Saltz J, Gupta R, Hou L, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. Cell Rep. 2018;23(1):181–193.e7. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.086.
- Faraji F, Fung N, Zaidi M, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte quantification stratifies early-stage human papillomavirus oropharynx cancer prognosis. Laryngoscope. 2020;130(4):930–938. doi:10.1002/lary.28044.
- Kemnade JO, Elhalawani H, Castro P. CD8 infiltration is associated with disease control and tobacco exposure in intermediate-risk oropharyngeal cancer. Sci Rep. 2020;10(1):243. doi:10.1038/s41598-019-57111-5.
- Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer. Br J Cancer. 2014;110(2):489–500. doi:10.1038/bjc.2013.639.
- Chen T-C, Wu C-T, Ko J-Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of oropharyngeal squamous cell carcinoma in an endemic betel quid region. Sci Rep. 2020;10(1):526. doi:10.1038/s41598-019-57177-1.
- Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology JN002). J Clin Oncol. 2021;39(9):956–65. doi:10.1200/JCO.20.03128.
- Facompre ND, Rajagopalan P, Sahu V, et al. Identifying predictors of HPV related head and neck squamous cell carcinoma progression and survival through patient-derived models. Int J Cancer. 2020;147(11):3236–49. doi:10.1002/ijc.33125.
- Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: part 2: TILs in melanoma, gastrointestinal tract carcinomas, non-small cell lung carcinoma and mesothelioma, endometrial and ovarian carcinomas, squamous cell carcinoma of the head and neck, genitourinary carcinomas, and primary brain tumours. Adv Anat Pathol. 2017;24:311–335. doi:10.1097/PAP.000000000000162.
- Стукань А.И., Мурашко Р.А., Цыган Н.А. и др. Адаптивный иммунный ответ в патогенезе и лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: влияние факторов иммуносупрессии и гендерных особенностей. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):114–26 [Stukan AI, Murashko RA, Tsygan NA, et al. Adaptive immune response in pathogenesis and treatment of head and neck squamous cell carcinoma: the influence of immunosuppression factors and gender. Head and Neck Tumors (HNT). 2022;12(3):114–26 (In Russ.)]. doi:10.17650/2222-1468-2022-12-3-114-126.
- Maggiore R, Zumsteg ZS, BrintzenhofeSzoc K, et al. The older adult with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: knowledge gaps and future direction in assessment and treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(4):868–83. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.022.
- Bottazzi B, Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. Seminars in Immunology. 2018;40:74–82. doi:10.1016/j.smim.2018.10.011.
- Saavedra D, Garcia B, Lage A. T cell subpopulations in healthy elderly and lung cancer patients: insights from Cuban studies. Front Immunol. 2017;8:146. doi:10.3389/fimmu.2017.00146.
- Saavedra D, Garcia B, Lorenzo-Luaces P, et al. Biomarkers related to immunosenescence: relationships with therapy and survival in lung cancer patients. Cancer Immunol Immunother. 2016;65(1):37–45. doi:10.1007/s00262-015-1773-6.
- Shang B, Liu Y, Jiang SJ, Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:15179. doi:10.1038/srep15179.
- Ruggieri A, Malorni W, Ricciardi W. Gender disparity in response to anti-viral vaccines: new clues toward personalized vaccinology. Ital J Gender-Specific Med. 2016;2(3):93–8. doi:10.1723/2625.26991.

23. Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Sex-based heterogeneity in response to lung cancer immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(8):772–81. doi:10.1093/jnci/djz094.
24. Frasor J, Danes JM, Komm B, et al. Profiling of estrogen up-and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology.* 2003;144(10):4562–74. doi:10.1210/en.2003-0567.
25. Tobillo R, De Joya E, Dooley S, et al. Female sex and increased immune marker mRNA gene expression are associated with decreased overall survival in patients with HPV-negative head and neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2021;111:(3S):e238–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.810.
26. Wang H, Wang S, Tang Y-J, et al. The double-edged sword – how human papillomaviruses interact with immunity in head and neck cancer. *Front Immunol.* 2019;10:653. doi:10.3389/fimmu.2019.00653.
27. King EV, Ottensmeier CH, Thomas GJ. The immune response in HPV+ oropharyngeal cancer. *Oncoimmunology.* 2014;3(1):e27254. doi:10.4161/onci.27254.
28. Partlová S, Boucek J, Kloudová K, et al. Distinct patterns of intratumoral immune cell infiltrates in patients with HPV-associated compared to non-virally induced head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2015;4(1):e965570. doi:10.4161/21624011.2014.965570.
29. Lechner A, Schlößer HA, Thelen M, et al. Tumor-associated B cells and humoral immune response in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2019;8(3):1535293. doi:10.1080/2162402X.2018.1535293.

Поступила в редакцию 17.10.2022
 Прошла рецензирование 02.12.2022
 Принята в печать 16.02.2023

A.I. Stukan¹⁻³, O.Yu. Chukhray¹, S.D. Maksimenko¹

The role of etiopathogenesis in shaping local immune responses in squamous cell oropharyngeal cancer

¹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, the Russian Federation

²Kuban State Medical University, Krasnodar, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Introduction: The research demonstrates that head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) frequently

exhibits an immunosuppressive microenvironment, despite immune cell infiltration into the tumor. This phenomenon significantly affects treatment outcomes and underscores the need to identify new prognostic markers and therapeutic targets.

Aim: To investigate the subpopulations of tumor-infiltrating lymphocytes in oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) and the type of PD-L1 expression (CPS, TPS) with regard to both HPV status and gender.

Materials and Methods: From 2020 to June 2022, a research study was conducted by the Department of Oncology at Kuban State Medical University, located at Clinical Oncology Dispensary No. 1 in Krasnodar city. The study included 65 p16-negative (52 %) and 60 p16-positive (48 %) patients with OPSCC. The levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) were assessed in 86 patients. Immunohistochemical (IHC) analysis was conducted to examine the components of the tumor immune microenvironment for CD4, CD8, CD68, CD163, CD20 IHC markers, as well as PD-L1 and Ki-67 expression. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics V22 software.

Results: The research found that HPV-positive status was associated with palatine tonsil cancer ($p = 0.021$) and high levels of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ($p = 0.007$), possibly due to Tregs, as there was a more significant association with CD4+ TILs ($p = 0.007$) than with CD8+ TILs ($p = 0.033$). In women, OPSCC was more often represented by tonsil cancer ($p < 0.001$), which was characterized by high values of CD4+ TILs ($p = 0.021$) and CD8+ TILs ($p = 0.035$), but a higher CD4/CD8 immunoregulatory index (IRI) ($p = 0.021$). TILs ≥ 50 % were associated with high levels of CD4+TILs and CD8+TILs ($p < 0.001$ and $p = 0.005$, respectively). Women also demonstrated a high level of PD-L1 expression on tumor cells using both the tumor proportion score (TPS) ($p = 0.009$) and the combined positive score (CPS) ($p = 0.018$). Tumors with CD4+TILs < 30 % revealed high values of CPS and TPS ($p = 0.001$, $p = 0.005$, respectively), as well as CD68 < 8.5 % ($p = 0.001$). N+ was associated with a high level of PD-L1 CPS. Patients under 55 revealed a higher level of the CD20+B-lymphocyte marker ($p = 0.02$). Expression of p53 ≥ 50 was associated with a lower level of CD20 expression ($p < 0.001$). The level of CD4+TILs ≥ 30 was associated with higher CD20 rates ($p = 0.002$).

Conclusion: The components of the tumor microenvironment in OPSCC and the degree of immunosuppression are dependent on the patient's p16 (HPV) status, gender, and age.

Keywords: oropharyngeal squamous cell carcinoma; p16; HPV-positive status; CD4+ T-lymphocytes; CD8+ T-lymphocytes; B-lymphocytes; PD-L1 expression

For citation: Stukan AI, Chukhray OYu, Maksimenko SD. The role of etiopathogenesis in shaping local immune responses in squamous cell oropharyngeal cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):300–307. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-300-307

Сведения об авторах

**Стукань Анастасия Игоревна*, канд. мед. наук, врач-онколог, координационный отдел лекарственного обеспечения, ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, 350040, Россия, г. Краснодар, Димитрова, 146; Ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru.

Чухрай Ольга Юрьевна, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, 350040, Россия, г. Краснодар, Димитрова, 146; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>, lecabel@rambler.ru.

Максименко Софья Дмитриевна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, 350040, Россия, г. Краснодар, Димитрова, 146; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>, sofya.maksimenko.23@gmail.com.

**Stukan Anastasia Igorevna*, MD, PhD, Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040; Asst. Prof., Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, 4 Mitrofana Sedina st., Krasnodar 350063, Russia; N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, St. Petersburg, Russia, 197758, jolie@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>.

Chukhhray Olga Yurevna, MD, Pathologist, Head of Department of Pathology, Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, lecabel@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3041-520X>.

Maksimenko Sofia Dmitrievna, MD, Pathologist, Department of Pathology, Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova st., Krasnodar, Russia, 350040, sofya.maksimenko.23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2515-9125>.



Н.С. Панамарев¹, Е.Е. Башмакова¹, А.Н. Кудрявцев¹, Д.В. Черняев^{2,3},
А.В. Мазаев², Е.В. Слепов², Р.А. Зуков^{2,3}, Л.А. Франк¹

О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря

¹ИБФ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск

²КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

³ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

Цель исследования. Оценить содержание сурвивина в моче как диагностического маркера рака мочевого пузыря (РМП); изучить прогностическое значение полиморфизма -31G>C (rs9904341) в промоторной области гена *BIRC5* в отношении агрессивности течения РМП среди населения Красноярского края.

Материалы и методы. Иммуноанализом определен сурвивин в 43 образцах мочи пациентов: с РМП — 27, другим вариантом злокачественного новообразования — 4, воспалительными заболеваниями мочеполовой системы и доброкачественной гиперплазией — 8, здоровых — 4. Разработанным авторами способом на основе биолюминесцентного анализа генотипированы образцы ДНК 285 пациентов с РМП и 183 здоровых доноров. Количественные данные сравнивали U-тестом Манна-Уитни, критерием χ^2 Пирсона — частоты генотипов среди случаев РМП и контролей. Ассоциацию между полиморфизмом и РМП оценивали по отношению шансов с 95 % доверительным интервалом, $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты. Установлено, что определение сурвивина в моче позволяет разделять пациентов с РМП и здоровых с чувствительностью 66,7 % и специфичностью 100 %. Повышенное содержание сурвивина обнаружено в образцах пациентов с воспалительными заболеваниями и доброкачественными гиперплазиями мочевыводящих путей.

Показано, что полиморфизм -31G>C (rs9904341) для пациентов Красноярского края при оценке риска возникновения РМП и развития рецидива заболевания не является значимым. Носительство аллеля GG является возможным предиктором агрессивного течения заболевания с быстрым прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря (48,7 % vs 35,7 %, $p = 0,02$).

Заключение. Сурвивин является хорошим преддиагностическим маркером для выявле-

ния пациентов с заболеваниями мочевых путей: его повышенный уровень в моче может указывать на развитие злокачественных (в т. ч. РМП) и доброкачественных гиперплазий, а также воспалительных заболеваний уротелия. Разработка отечественной «аларм» тест-системы по определению сурвивина в моче для быстрой и неинвазивной диагностики перспективна. Полиморфизм -31G>C (rs9904341) можно рассматривать как предиктор агрессивного течения РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря (РМП); сурвивин (BIRC5); однонуклеотидный полиморфизм -31G/C (rs9904341)

Для цитирования: Панамарев Н.С., Башмакова Е.Е., Кудрявцев А.Н., Черняев Д.В., Мазаев А.В., Слепов Е.В., Зуков Р.А., Франк Л.А. О диагностической и предикторной значимости онкомаркера сурвивина (BIRC5) при раке мочевого пузыря. Вопросы онкологии. 2023;69(2):308–315. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315

Введение

Удельный вес рака мочевого пузыря (РМП) составляет 3–5 % всех злокачественных новообразований и около 40 % опухолевых заболеваний мочеполовой системы [1]. Стандартные методы диагностики РМП — цистоскопия, а также цитологическое исследование мочи, являются либо инвазивными, либо дорогими и трудоемкими, требующими высокой квалификации цитопатолога и часто обладают недостаточной чувствительностью для обнаружения опухолей на стадии немышечно-инвазивной опухоли. В связи с этим ведется разработка новых неинвазивных лабораторных методов диагностики РМП, способных прогнозировать тяжесть течения заболевания и вероятность рецидивирования.

С момента своего открытия в 1997 г. сурвивин (BIRC5) привлекает внимание онкологов как белок-мишень, обладающий перспективным

диагностическим, прогностическим и терапевтическим потенциалом. Сурвивин (142 а.о., м.м. 16,5 кДа) не выполняет каталитических функций, однако активно участвует в процессах клеточного деления, а также способен ингибировать апоптоз. В норме он синтезируется только в активно делящихся клетках, однако его суперэкспрессия наблюдается практически во всех типах раковых клеток. Именно это обстоятельство делает его привлекательной потенциальной диагностической и онкотерапевтической мишенью [2, 3]. Мета-анализ литературных данных, проведенный недавно Liang и соавт., показал, что определение содержания сурвивина в моче является достаточно надежным лабораторным способом диагностики РМП, обеспечивающим пуловую чувствительность и специфичность в 0,75 (95 % ДИ 0,71–0,79) и 0,76 (95 % ДИ 0,73–0,79) соответственно (по результатам 9 статей, всего исследовано 789 пациентов с РМП и 684 контрольных образцов мочи) [4]. Во всех исследованиях для выявления сурвивина использовали иммуноаналитические технологии. Авторы отмечают, что для клинического применения этого анализа необходимы дополнительные исследования с целью проверки точности теста и идентификации порогового значения сурвивина, поскольку опубликованные данные получены в разных экспериментальных условиях (используемые тест-системы, количество и качество аналитического материала и пр.). Однако, принимая во внимание неинвазивность и доступность анализируемого биоматериала, перспективность разработки такой аналитической системы не вызывает сомнений.

Наблюдаемую сверхэкспрессию сурвивина в раковых клетках [5], многие исследователи связывают с нуклеотидными вариациями в регуляторной области гена этого белка. По данным мета-анализа 2019 г., выполненного Moazeni-Roodi и соавт., полиморфизм -31G>C (rs9904341), находящийся в промоторной области, коррелирует с экспрессией этого гена: аллель 31C вызывает более активный синтез сурвивина и его наличие ассоциирует с риском возникновения большинства типов рака [6]. Для РМП ассоциация полиморфизма rs9904341 установлена только в азиатской популяции как для рецессивной, так и для доминантной моделей наследования.

Для европейской популяции установлен защитный эффект генотипов CC и GC [7] для некоторых типов рака, либо отмечается отсутствие каких-либо ассоциаций [6]. Первое исследование распространенности и ассоциации этого полиморфизма с риском и течением РМП среди населения Красноярского края было проведено нами недавно [8]. Однако установленные ассо-

циации требовали дополнительных масштабных исследований.

Целью настоящей работы было установить значимость онкомаркера сурвивина (BIRC5) для диагностики РМП и ассоциаций полиморфизма rs9904341 в промоторной области гена BIRC5 этого белка с риском развития РМП среди населения Красноярского края.

Материалы и методы

Образцы венозной крови от больных РМП забирались в КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского». Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом КККОД (протокол заседания № 27 от 02.07.2020 г.). От всех пациентов, принявших участие в исследовании, получено информированное согласие.

Пациенты были обследованы с учетом современных клинических рекомендаций. Оценивались основные клинико-морфологические параметры: стадия, степень дифференцировки опухоли, рецидив/прогрессирование заболевания.

Образцы венозной крови от здоровых доноров представлены Красноярским краевым центром крови № 1 и Красноярской городской поликлиникой № 14.

В ходе исследования проанализирован 285 образец ДНК от 77 женщин и 208 мужчин (средний возраст 64±10,8 лет, Me: 65 лет; C₂₅,C₇₅: 58–71) со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Из них 207 пациентов имели немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИРМП), 78 пациента — мышечно-инвазивный рак (МИРМП).

Критериями включения пациента в исследование являлись:

- подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в НИР;
- возраст ≥ 18 лет;
- морфологически верифицированный РМП;
- немышечно-инвазивные формы РМП (T1, Ta, Tis);
- мышечно-инвазивные формы РМП (T2–T3);
- отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, печеночной и почечной недостаточности.

Гистологические особенности группы больных НМИРМП: было выявлено 2 уротелиальные опухоли с железистой метаплазией, 4 — с плоскоклеточной, остальные 200 опухолей были представлены уротелиальным раком. В группе пациентов с МИРМП диагностированы: 1 аденокарцинома, 1 переходно-клеточная карцинома с железистой метаплазией, 1 с плоскоклеточной и 1 со смешанной железисто-плоскоклеточной метаплазией, оставшиеся 75 опухолей были представлены уротелиальным раком. По степени дифференцировки больные в группах разделились следующим образом. При НМИРМП низкая степень злокачественности (G1) наблюдалась в 30 случаях (15 %), умеренная (G2) — в 161 (79 %), тяжелая (G3) — в 12 случаях (6 %). У 4 больных дифференцировка не была определена (Gx).

У 45 (58 %) больных МИРМП опухоль имела умеренную степень злокачественности (G2), у 30 (42 %) — тяжелую (G3), у 3 больных дифференцировка не была определена (Gx).

Контрольную группу составили 183 здоровых донора, 40 женщин и 143 мужчины (средний возраст 63,2 ± 6,4 лет, Me: 63 года; C₂₅,C₇₅: 59–68).

Выделение ДНК и генотипирование образцов проводили с помощью разработанного ранее способа на основе реакции удлинения специфичных праймеров с последующим твердофазным биолюминесцентным анализом ее продуктов. Подробное описание способа приведено в работе [8]. Образец ДНК с генотипом GC, дополнительно подтвержденным секвенированием по Сэнгеру (ЦКП «Гено-

мика» СО РАН, г. Новосибирск, Россия), использовали как внутренний контроль.

Обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel для Windows 10, статистического программного обеспечения STATISTICA 12 (Statsoft, Россия).

U-тест Манна-Уитни применяли для сравнения количественных данных. Исследуемая выборка для случаев и контролей находилась в равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения частот вариантов гена среди случаев с РМП и контрольных образцов. Ассоциация между вариантами rs9904341 и РМП оценивалась по отношению шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ), значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Кроме того, в исследовании использовали образцы мочи от пациентов с заболеваниями мочеполового тракта: с диагнозом РМП — 27, другими заболеваниями мочевыводящих путей — 8, с другими злокачественными новообразованиями (ЗНО) — 4, а также 4 образца получены от здоровых добровольцев, всего — 43 образца. Среди пациентов было 28 мужчин (71,8 %) и 11 женщин (28,2 %), средний возраст $68,0 \pm 12,1$ лет. Образцы мочи центрифугировали (4000 g, 10 мин., 4 °C), полученный супернатант хранили при -80 °C и анализировали после размораживания. Содержание сурвивина определяли колориметрическим твердофазным иммуноанализом с использованием набора Human Survivin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США) по инструкции производителя.

Модельный биолюминесцентный иммуноанализ сурвивина конкурентного типа проводили, как описано ранее [9]. Кратко: поверхность лунок непрозрачного иммунологического планшета (Corning, США) активировали антителами к сурвивину (ab469, Abcam, Англия), затем вносили растворы сурвивина разной концентрации, приготовленные в К-На фосфатном буфере (pH 7,5, ФБ), либо в стандартных сыворотке (Вектор Бест, Россия) или моче (Вектор Бест, Россия), и раствор белка сурвивина, генетически слитого с Ca^{2+} -регулируемым фотопротеином обелином (Surv-OL) 2 нг/мл (ФБ, 5 mM ЭДТА, 0,1 % Tween20), инкубировали при встряхивании 1 ч. и промывали. Биолюминесцентный сигнал измеряли с помощью планшетного люцинометра LB 940 Mithras (Berthold, Германия) сразу после впрыска раствора 0,1 M $CaCl_2$ в 0,1 M Tris-HCl pH 8,8, сигнал интегрировали в течение 5 с. Полученные усредненные сигналы относили к усредненному сигналом от контрольных лунок, содержащих ФБ в качестве образца.

Результаты исследования

Образцы мочи были отобраны случайным образом у пациентов перед хирургическим лечением. Диагноз был установлен в каждом случае по результатам патоморфологического исследования операционного материала. Всего в эксперименте на содержание сурвивина было исследовано 43 образца, из которых 4 — образцы здоровых людей. Чувствительность использованной тест-системы, указанная производителем, составляет 9,96 пг/мл сурвивина. В соответствии с этим концентрация сурвивина 10 пг/мл была принята нами как пороговая, а образцы с повышенным содержанием как сурвивин-положительные. На рис. 1 показаны результаты определения сурвивина в моче: (1) — пациентов с установленным диагнозом РМП, 27 образцов; (2) — пациентов с другими ЗНО: рак предстательной железы — 2,

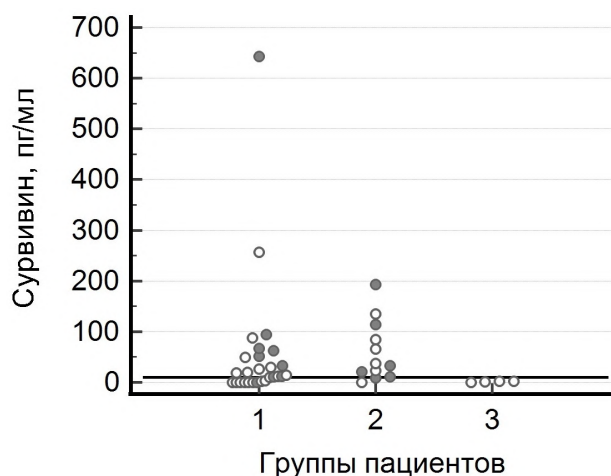


Рис. 1. Содержание сурвивина в образцах мочи пациентов разных групп: (1) — пациенты с диагнозом РМП, (2) — с другими онкологическими и доброкачественными заболеваниями, (3) — здоровые доноры. Серые кружки соответствуют образцам с макрогематурией

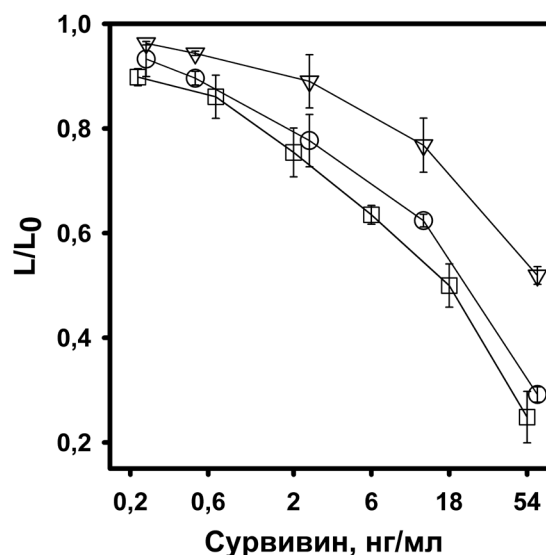
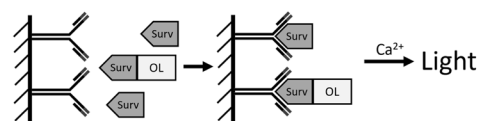


Рис. 2. Биолюминесцентный конкурентный иммуноанализ сурвивина в контрольной сыворотке (-Δ-), моче (-○-) и фосфатном буфере (-□-). L/L0 — соотношение сигналов образца и контроля. Каждая точка — среднее от 3-х независимых определений

рак прямой кишки — 2, всего — 4 образца; а также с другими заболеваниями мочеполовой системы: хронический цистит — 5, экстрагенитальный эндометриоз с поражением мочеочника — 1, доброкачественные новообразования мочевого пузыря — 2, всего — 8 образцов; (3) — здоровых людей, 4 образца. При сравнении с образцами здоровых пациентов установленное пороговое значение позволяет выявлять РМП с чувствительностью 66,7 % и специфичностью 100 %. При этом высокое содержание сурвивина было обнаружено почти во всех образцах второй группы.

Отметим, что в 50 % случаев в образцах второй группы наблюдалась макрогематурия (в случаях РМП — в 30 %). В целом из 15 образцов с гематурией у 13 (87 %) был выявлен повышенный сурвивин, вне зависимости от диагноза, т. е. наблюдается взаимосвязь повышенной концентрации сурвивина и гематурии, которая также является важным диагностическим признаком.

Полученные результаты показывают, что содержание сурвивина в моче является хорошим преддиагностическим фактором для разделения пациентов на группу здоровых и группу с серьезными патологиями в отношении мочеполовой системы. К сожалению, имеющиеся на современном рынке тест-системы являются импортными и не предназначены для клинического применения. В связи с этим нами были проведены первоначальные исследования по созданию отечественной тест-системы для определения содержания сурвивина в моче на основе высокочувствительных биолюминесцентных репортеров. Предложен вариант твердофазного иммуноанализа конкурентного типа, для чего сконструированы, получены и изучены необходимые составляющие белки: рекомбинантный сурвивин и генетически слитый гибридный белок-репортер, включающий сурвивин и Ca^{2+} -регулируемый фотопротеин обелин [8]. Способ был испытан с использованием модельных растворов сурвивина в фосфатном буфере, контрольных образцах сыворотки и мочи (рис. 2). Поверхность лунки иммунологического планшета активировали анти-сурвивин антителами, вносили образцы с растворами сурвивина (Surv)

и репортера — гибридный белок сурвивин-обелин (Surv-OL). Полученные на поверхности комплексы выявляли добавлением раствора $CaCl_2$ (Схема на рис. 2, сверху).

Зависимость относительного биолюминесцентного сигнала от концентрации сурвивина для всех вариантов модельных образцов наблюдали в диапазоне 200 пг/мл – 54 нг/мл, что близко к содержанию сурвивина в сыворотке (его пороговое значение в сыворотке составляет 50–100 пг/мл [10]), но находится значительно выше интересующего диагностического диапазона в моче. Это требует дальнейших исследований, направленных на повышение чувствительности анализа.

Особый интерес представляют вопросы предрасположенности к возникновению онкологического заболевания и прогнозированию тяжести его течения (риск рецидивирования и прогрессирования). В качестве такого прогностического фактора рассматривают уровень экспрессии сурвивина. Наблюдаемая сверхэкспрессия этого белка практически во всех типах раковых клеток может объясняться вариациями нуклеотидной последовательности в промоторной области гена этого белка. Недавно нами были проведены исследования по поиску взаимосвязи полиморфизма -31G/C, расположенного в промоторной области гена белка сурвивина, с предрасположенностью к развитию РМП и его прогрессированию у жителей Красноярского края [8]. Основанием для проведения такого исследования послужили противоречивые и немногочисленные литературные сведения о роли этого полиморфизма: часть работ указывала на наличие

Таблица 1. Распределение частот генотипов среди пациентов (случай) и здоровых доноров (контроль)

Генотип	Случай N = 285 (%)	Контроль N = 183 (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
GG	112 (39,3)	76 (41,5)	0,91 (0,62–1,33)	0,28
GC	141 (49,5)	79 (43,2)	1,29 (0,89–1,87)	
CC	32 (11,2)	28 (15,3)	0,7 (0,41–1,21)	

Таблица 2. Распределение генотипов по рецессивной модели

Генотип	Случай N = 285 (%)	Контроль N = 183 (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
GG+GC	253 (88,8)	158 (84,7)	1,43 (0,83–2,46)	0,2
CC	32 (11,2)	28 (15,3)	0,7 (0,41–1,21)	

Таблица 3. Распределение генотипов для пациентов с разной глубиной инвазии рака мочевого пузыря

Генотип	Мышечно-инвазивный РМП (T2-T4) N = 78 (%)	Немышечно-инвазивный РМП (Ta, Tis, T1) N = 207 (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
GG	38 (48,7)	74 (35,7)	1,71 (1,01–2,89)	0,02
GC	35 (44,9)	106 (51,2)	0,78 (0,46–1,31)	
CC	5 (6,4)	27 (13)	0,46 (0,17–1,23)	

ассоциации данного полиморфизма с возникновением РМП и других типов рака (это касается прежде всего азиатского населения), часть работ либо указывала на ее защитный эффект, либо фиксировала отсутствие ассоциаций. Выявленные в предыдущем исследовании эффекты требовали дополнительных исследований, поскольку выборка была достаточно немногочисленной. В рамках настоящей работы количество образцов было увеличено почти в 2 раза: полиморфизм rs9904341(G/C) определен для 474 образцов ДНК (табл. 1). Была увеличена группа здоровых доноров и, в отличие от предыдущего исследования, обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Исследуемые генотипы и аллели находились в равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). При анализе распределения генотипов между экспериментальной и контрольной группами статистически значимых различий не выявлено (табл. 1).

Ранее при исследовании данного полиморфизма нами было показано, что носителей генотипа CC статистически значимо меньше в группе больных РМП, т. е. мутантный аллель проявляет защитный эффект. В текущем исследовании при объединенной оценке частоты генотипов GG и GC и их сопоставлении с частотой генотипа CC эффект не подтвердился: различий между анализируемыми группами по частоте генотипа CC не обнаружено ($p = 0,2$), (табл. 2).

При сравнении частоты генотипов в группах пациентов с мышечно-инвазивным и немышечно-инвазивным РМП для аддитивной модели наследования показано, что генотип GG чаще встречался в группе с инвазией опухоли в стенку мочевого пузыря, $p = 0,02$, данные представлены в табл. 3.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в образцах мочи здоровых пациентов сурвивин не выявляется. В наш эксперимент, помимо больных РМП-пациентов, были включены пациенты с другими заболеваниями мочеполовой системы, у большинства из которых (83 %) также оказалось повышенное содержание сурвивина. Это соответствует функциональной активности сурвивина, сверхэкспрессия которого наблюдается во всех активно пролиферирующих клетках, и кроме того, его способности ингибировать апоптоз. В литературе представлены данные о том, что помимо ЗНО он может быть использован как сывороточный маркер любых доброкачественных гиперплазий: простаты [11], эндометриоза [12], полипов кишечника [13] и др., а также аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включающих ревматоидный артрит,

рассеянный склероз, системную красную волчанку, болезнь Крона и другие [см., например, обзор 14]. Последние исследования по содержанию сурвивина в моче показали, что аналогично сывороточному, его повышенное содержание не является единственным независимым фактором для постановки диагноза РМП, поскольку оно наблюдается в случаях других ЗНО с близкой локализацией, доброкачественных гиперплазий и воспалительных заболеваний. Показано, что использование сурвивина в комбинации с другими онкомаркерами или методами диагностики существенно повышает специфичность анализа и точность диагноза на его основе [15–18].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки отечественной тест-системы для высокочувствительного выявления сурвивина в моче. Доступность и неинвазивность получения анализируемого материала определяют дополнительную ценность такой аналитической системы. Кроме того, появляется возможность диагностировать РМП и другие заболевания уротелиального тракта в ходе скрининговых лабораторных обследований групп высокого риска (работники вредных производств, возрастные пациенты и т. п.), а также обосновать назначение дополнительного обследования. Предложенный вариант одностадийного иммуноанализа конкурентного типа на основе биолюминесцентного репортера проводится в течение 1,5–2 ч. (вместе со стадиями инкубирования и промывки), не требует соблюдения особых условий и высокой квалификации персонала. Однако недостаточная чувствительность данного анализа определяет необходимость дополнительных исследований, направленных на оптимизацию условий его проведения и пробоподготовки.

В рамках настоящего расширенного исследования по выявлению полиморфизма rs9904341(G/C) среди больных РМП не было обнаружено статистически значимых взаимосвязей полиморфизма с заболеванием. Это означает, что данный полиморфизм для оценки риска возникновения РМП среди жителей Красноярского края не является значимым. Также не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи при распределении генотипов между группой пациентов с рецидивом заболевания и группой пациентов с безрецидивной выживаемостью в течение трех лет после постановки диагноза. В то же время была обнаружена ассоциация носительства генотипа GG с более агрессивным типом РМП: этот генотип чаще встречался среди пациентов с инвазией опухоли в стенку мочевого пузыря, чем у пациентов в сравнении с больными, имеющими немышечно-инвазивные формы рака (48,7 % vs 35,7 %, $p = 0,02$).

Заключение

Содержание белка сурвивина в моче является хорошим преддиагностическим показателем для выявления пациентов с патологией в отношении мочеполовой системы. Повышенное содержание сурвивина в моче указывает на развитие процессов, характеризующихся интенсивной пролиферацией клеток: злокачественные (в т. ч. РМП) и доброкачественные гиперплазии, а также воспалительные заболевания уретериального тракта. Разработка отечественной тест-системы для выявления этого маркера в моче является перспективной, поскольку позволяет неинвазивно диагностировать РМП и другие заболевания мочевого тракта в ходе скринингового обследования групп высокого риска (работники вредных производств, курящие, возрастные пациенты с обструкцией нижних мочевых путей и т. п.).

В ходе расширенного исследования показано, что полиморфизм -31G>C (rs9904341), находящийся в промоторной области гена *BIRC5*, для жителей Красноярского при оценке риска возникновения РМП и развития рецидива заболевания не является значимым. Представляет интерес определение носительства генотипа GG у больных РМП как возможного предиктора агрессивного течения заболевания с быстрым прорастанием в мышечную стенку мочевого пузыря.

Вклад авторов:

Панамарев Н.С. — анализ литературы, проведение экспериментов, анализ и интерпретация результатов, подготовка текста рукописи;

Башмакова Е.Е. — разработка дизайна исследования, получение, анализ и интерпретация результатов, подготовка текста рукописи;

Кудрявцев А.Н. — проведение экспериментов, анализ и интерпретация результатов;

Черняев Д.В. — забор биологических образцов, составление и описание коллекции экспериментального материала;

Мазаев А.В. — забор и описание экспериментальных образцов;

Слепов Е.В. — получение экспериментальных данных, подготовка отдельных фрагментов статьи;

Зуков Р.А. — разработка концепции и планирование научной работы, критический просмотр текста рукописи;

Франк Л.А. — разработка концепции исследования, анализ литературы, планирование и корректирование хода научной работы, составление текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (Договор № 241 от 28.04.2021 г.)

The study was carried out with the support of the Krasnoyarsk Regional Fund for the Support of Scientific and Scientific and Technical Activities, Contract No. 241 (April 28, 2021).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019;15(2):15–24 [Axel EM, Matveev VB. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Cancer Urology. 2019;15(2):15–24 (In Russ.). doi:10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
2. Wheatley SP, Altieri DC. Survivin at a glance. J Cell Sci. 2019;132(7):jcs223826. doi:10.1242/jcs.223826.
3. Слепов Е.В., Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С. и др. Белок сурвивин как перспективный маркер диагностики и лечения злокачественных новообразований. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(2):58–63 [Slepov YeV, Bashmakova YeYe, Panamarev NS et al. The Survivin protein as novel anti-cancer diagnosis and treatment marker. Effektivnaya farmakoterapiya. 2021;17(2):58–63 (In Russ.). doi:10.33978/2307-3586-2021-17-2-58-63.
4. Liang Z, Xin R, Yu Y et al. Diagnostic value of urinary survivin as a biomarker for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. World J Urol. 2018;36(9):1373–1381. doi:10.1007/s00345-018-2285-8.
5. Xu Y, Fang F, Ludewig G et al. A mutation found in the promoter region of the human survivin gene is correlated to overexpression of survivin in cancer cells. DNA Cell Biol. 2004;23(7):419–429. doi:10.1089/1044549041474788.
6. Moazeni-Roodi A, Ghavami S, Hashemi M. Survivin RS9904341 polymorphism significantly increased the risk of cancer: evidence from an updated meta-analysis of case-control studies. Int J Clin Oncol. 2019;24(4):335–349. doi:10.1007/s10147-019-01408-y.
7. Bogdanovic L, Lazic M, Bogdanovic J et al. Polymorphisms of survivin -31 G/C gene are associated with risk of urothelial carcinoma in Serbian population. JBUON. 2017;22(1):270–277.
8. Башмакова Е.Е., Панамарев Н.С., Кудрявцев А.Н. и др. Анализ связи полиморфизма -31G/C (rs9904341) в гене *BIRC5* с риском возникновения рака мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(4):48–55 [Bashmakova EE, Panamarev NS, Kudryavtsev AN et al. Relationship of -31G/C (rs9904341) polymorphism in the survivin gene *BIRC5* and the risk of bladder cancer. Sib J Oncol. 2022;21(4):64–71 (In Russ.). doi:10.21294/1814-4861-2022-21-4-48-55
9. Bashmakova EE, Panamarev NS, Kudryavtsev AN et al. N-extended photoprotein obelin to competitively detect small protein tumor markers. Biochem Biophys Res Commun. 2022;598:69–73. doi:10.1016/j.bbrc.2022.02.011.
10. Ren YQ, Zhang HY, Su T et al. Clinical significance of serum survivin in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(20):3063–3068. doi:10.1186/s12957-015-0605-7.

11. Morgia G, Micali A, Rinaldi M et al. Survivin and NAIP in human benign prostatic hyperplasia: protective role of the association of *Serenoa repens*, Lycopene and Selenium from the Randomized Clinical Study. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):680. doi:10.3390/ijms18030680.
12. Gokmen Karasu AF, Sonmez FC, Aydin S, et al. Survivin expression in simple endometrial polyps and tamoxifen-associated endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(1):27–31. doi:10.1097/PGP.0000000000000376.
13. Jourabchin A, Mazoochi T, Haddad Kashani H et al. Assessment of relationship between expression of survivin protein and histopathology diagnosis and malignancy severity in colon specimen. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(1):76–82. doi:10.1007/s12029-019-00206-z.
14. Ebrahimiyan H, Aslani S, Rezaei N et al. Survivin and autoimmunity; the ins and outs. *Immunol. Lett.* 2018;193:14–24. doi:10.1016/j.imlet.2017.11.004.
15. Gong YW, Wang YR, Fan GR et al. Diagnostic and prognostic role of BTA, NMP22, survivin and cytology in urothelial carcinoma. *Transl. Cancer Res.* 2021;10(7):3192–3205. doi:10.21037/tcr-21-386.
16. Yahyazadeh R, Bashash D, Ghaffari P et al. Evaluation of hTERT, KRT7, and survivin in urine for noninvasive detection of bladder cancer using real-time PCR. *BMC urology.* 2021;21(1):64. doi:10.1186/s12894-021-00838-z.
17. Xu X, Li P, Fu D et al. Combined use of urinary survivin detection and liquid-based cytology for the early diagnosis of bladder urothelial carcinoma. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7739–7743. doi:10.3892/ol.2018.8326.
18. Li Y, Lu W, Yang J et al. Survivin as a biological biomarker for diagnosis and therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(11):1429–1441. doi:10.1080/14712598.2021.1918672.

Поступила в редакцию 10.10.2022
 Прошла рецензирование 08.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*N.S. Panamarev¹, E.E. Bashmakova¹,
 A.N. Kudryavtsev¹, D.V. Chernyaev^{2,3}, A.V. Mazaev³,
 E.V. Slepov³, R.A. Zukov^{2,3}, L.A. Frank¹*

On the diagnostic and prognostic significance of the oncomarker survivin (BIRC5) in bladder cancer

¹Institute of Biophysics SB RAS, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, the Russian Federation

²Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, the Russian Federation

³Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, the Russian Federation

Aim. To evaluate the content of survivin in urine as a diagnostic marker for bladder cancer (BC) and to investigate the prognostic value of the rs9904341 (-31G>C) polymorphism in *BIRC5* gene promoter in relation to the aggressiveness of BC course among the population of the Krasnoyarsk region.

Materials and methods. The content of survivin was analyzed by immunoassay in 43 urine samples from patients, including 27 with bladder cancer, 4 with other malignant neoplasms, 8 with inflammatory diseases of the urogenital system and benign hyperplasia, and 4 healthy donors. DNA samples from BC patients (285) and healthy donors (183) were genotyped using the previously developed method based on bioluminescence analysis. Quantitative data were compared using the Mann-Whitney U test, and the Pearson χ^2 test was used to compare genotype frequencies between BC cases and con-

trols. The association between the polymorphism and BC was evaluated using odds ratios with a 95 % confidence interval, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results. Urine survivin was found to be a parameter capable of defining patients with BC from healthy individuals with a sensitivity of 66.7 % and specificity of 100 %. Elevated levels of survivin were detected in samples from patients with inflammatory diseases and benign hyperplasia of the urinary tract.

It was shown that the -31G>C (rs9904341) polymorphism is not a significant risk factor for the development or recurrence of BC in patients from the Krasnoyarsk region. However, carriage of the GG allele may be a predictor of aggressive disease progression with rapid invasion into the muscular wall of the bladder (48.7 % vs 35.7 %, $p = 0.02$).

Conclusion. Survivin is a good pre-diagnostic marker for detecting patients with urinary tract diseases: its elevated level in urine may indicate the development of malignant (including BC) and benign hyperplasia, as well as inflammatory diseases of the urothelium. The development of Russian “alarm” urine survivin test for rapid and non-invasive diagnostics is promising. The polymorphism -31G>C (rs9904341) can be considered as a predictor of aggressive course of BC.

Keywords: bladder cancer (BC); survivin (BIRC5); single-nucleotide polymorphism (SNP) -31G/C rs9904341

For citation: Panamarev NS, Bashmakova EE, Kudryavtsev AN, Chernyaev DV, Mazaev AV, Slepov EV, Zukov RA, Frank LA. On the diagnostic and prognostic significance of the oncomarker survivin (BIRC5) in bladder cancer. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):308–315. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-308-315

Сведения об авторах

Панамарёв Никита Сергеевич, мл. науч. сотр. ИБФ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок 50/50; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-7280>, meditron@yandex.ru.

Башмакова Евгения Евгеньевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ИБФ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок 50/50; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>, jeun_a@bk.ru.

Кудрявцев Александр Николаевич, мл. науч. сотр. ИБФ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок 50/50; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0034-1879>, kirush07@mail.ru.

Черняев Денис Владимирович, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; врач-онколог КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», 660133, Россия, г. Красноярск, ул. 1ая Смоленская, д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-9531>, denisonco@mail.ru.

Слепов Евгений Владимирович, канд. биол. наук, зав. отделом прогностических и молекулярных методов, КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», 660133, Россия, г. Красноярск, ул. 1ая Смоленская, д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>, slepov99@mail.ru.

Мазаев Андрей Владимирович, врач-онколог онкоурологического отделения, КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», 660133, Россия, г. Красноярск, ул. 1ая Смоленская, д.16; mazaev@list.ru.

Зуков Руслан Александрович, д-р мед. наук, зав. кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; главный врач, КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», 660133, Россия, г. Красноярск, ул. 1ая Смоленская, д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>, zukov_rus@mail.ru.

**Франк Людмила Алексеевна*, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. ИБФ СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Россия, г. Красноярск, ул. Академгородок 50/50; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-1944>.

Panamarev Nikita Sergeyevich, Junior Researcher, Institute of Biophysics SB RAS, FRC KSC SB RAS, 50/50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia, meditron@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-7280>.

Bashmakova Eugenia Eugenievna, PhD (Bio.), Senior Researcher, Institute of Biophysics SB RAS, FRC KSC SB RAS. 50/50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia, jeyn_a@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>.

Kudryavtsev Aleksandr Nikolayevich, Junior Researcher, Institute of Biophysics SB RAS, FRC KSC SB RAS. 50/50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia, kirush07@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0034-1879>.

Chernyaev Denis Vladimirovich, MD, Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, 16 1-st Smolenskaya St. Krasnoyarsk, 660133, Russia, denisonco@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-9531>.

Slepov Eugeny Vladimirovich, PhD (Bio.), Head of the Department of Prognostic and Molecular Methods in the Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, 16 1-st Smolenskaya St. Krasnoyarsk, 660133, Russia, slepov99@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>.

Mazaev Andrey Vladimirovich, MD, Oncologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky, 16 1-st Smolenskaya St. Krasnoyarsk, 660133, Russia, mazaev@list.ru.

Zukov Ruslan Aleksandrovich, DSc (Med.), Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky. 16 1-st Smolenskaya St. Krasnoyarsk, 660133, zukov_rus@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8951-8599>.

**Frank Ludmila Alexeevna*, DSc (Bio.), Chief Researcher, Institute of Biophysics SB RAS, FRC KSC SB RAS, 50/50 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036, Russia, lfrank@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-1944>.



*Ю.В. Анжиганова¹, О.В. Бакланова², С.А. Варламов³,
В.А. Водлазский⁴, О.В. Жаркова⁵, Р.А. Зуков^{1,6}, Ф.Г. Иванова^{7,8},
Е.И. Копыльцов⁴, О.Ю. Новикова⁹, М.В. Скорая¹⁰, Е.А. Усынин¹¹*

Современные возможности 1-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

²ГБУЗ ООД, г. Иркутск

³КГБУЗ «АКОД», г. Барнаул

⁴БУЗОО «КОД», г. Омск

⁵ГБУЗ ККОД, г. Петропавловск-Камчатский

⁶КГБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

⁷ГБУ РС (Я) «ЯРОД», г. Якутск, Республика Саха (Якутия)

⁸ФГАОУ ВО «СВФУ имени М.К. Аммосова», Якутск, Республика Саха (Якутия)

⁹КГБУЗ «ККЦО», г. Хабаровск

¹⁰ГБУЗ НСО «НОКОД», г. Новосибирск

¹¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

Представлены результаты заседания Регионального Совета экспертов в нозологии почечно-клеточный рак Сибири и Дальнего Востока, состоявшегося 20 мая 2022 г. в Новосибирске с целью согласования тактики ведения пациентов при системной терапии распространенного ПКР (рПКР), обсуждения клинического опыта применения комбинаций иммунотаргетных режимов, получения экспертного мнения относительно результатов исследования применения леватиниба в комбинации с пембролизумабом у пациентов с рПКР. В задачах Совета было обсуждение различий подходов к лечению на основе клинических рекомендаций и реальной практики, возможностей обеспечения региональных пациентов современными опциями комбинированной терапии 1-й линии, специфики маршрутизации данной когорты больных. Повестка включала поиск портрета пациента, назначение которому комбинированной иммуно-таргетной терапии леватиниба с пембролизумабом окажет максимальный эффект с возможностью контроля токсичности. Одними из существенных оказались вопросы фармакоэкономики и пути их решения.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак; рПКР; комбинированная терапия; леватиниб; пембролизумаб

Для цитирования: Анжиганова Ю.В., Бакланова О.В., Варламов С.А., Водлазский В.А., Жаркова О.В., Зуков Р.А., Иванова Ф.Г., Копыльцов Е.И.,

Новикова О.Ю., Скорая М.В., Усынин Е.А. Современные возможности 1-й линии терапии распространенного почечно-клеточного рака: Резолюция по итогам Совета экспертов. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):316–321. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-316-321

В Новосибирске 20 мая 2022 г. состоялся Региональный Совет экспертов Сибири и Дальнего Востока в нозологии почечно-клеточный рак (ПКР). Основная цель прошедшего заседания — обсуждение актуальных вопросов 1-й линии терапии распространенного, неоперабельного ПКР (рПКР): есть ли различия между подходами к лечению на основе клинических рекомендаций и реальной практикой; какие дополнительные клинические факторы или рекомендательные документы влияют на выбор лечения; каков должен быть алгоритм лечения пациентов в 1-й линии терапии рПКР с учетом особенностей реальной клинической практики и современных тенденций. В задачи Совета входило обсуждение накопленного клинического опыта применения комбинаций иммунотаргетных режимов терапии; результатов исследования применения леватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии рПКР, аспектов маршрутизации пациентов с рПКР в территориях Сибири и Дальнего Востока; возможности обеспечения региональных пациентов современными опциями комбинированной терапии 1-й линии рПКР.

В ходе обсуждений эксперты пришли к определенным выводам:

1. В настоящее время в качестве эффективных стандартов первой линии терапии пациентов с рПКР выступают комбинированные режимы иммуноонкологических, иммунотаргетных препаратов.

Подходы к лечению рПКР последовательно менялись в течение десятилетий. В начале пути поиска эффективной противоопухолевой терапии применялись схемы с интерфероном (ИФН- α), интерлейкином-2. Впоследствии появились тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) путей неопластического ангиогенеза опухолей (анти-VEGF/VEGFR-терапия, англ. VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов). Значительного прогресса в лечении ПКР удалось достигнуть при открытии и внедрении в клиническую практику иммуноонкологических препаратов (блокаторы связывания рецептора PD-1 с лигандами PD-L1, PD-L2; англ. PD-1 — programmed cell death 1; рецептор программируемой клеточной гибели). Иммунотерапия обеспечивает реактивацию подавленного противоопухолевого иммунного ответа. В настоящее время наступила эра комбинированной иммунотаргетной терапии рПКР, демонстрирующей наилучшие показатели по выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоте объективных ответов (ЧОО), проценту полных ответов. Сочетание иммунотаргетных механизмов воздействия позволяет нивелировать недостатки каждого препарата в отдельности, преодолеть развитие резистентности [1, 2]. В российской практике используются комбинации ниволумаба и ипилимумаба, акситиниба и пембролизумаба, авелумаба и акситиниба, кабозантиниба и ниволумаба, ленватиниба и пембролизумаба [1–12]. В международных клинических рекомендациях эти опции — режимы предпочтения, но есть и альтернатива — монотерапия ТКИ, отсюда вопрос, что и в какой ситуации назначить больному [3–7].

В исследованиях III фазы KEYNOTE-426, CLEAR, CheckMate 9ER, CheckMate 214 изучены комбинации ленватиниба с пембролизумабом, акситиниба с пембролизумабом, кабозантиниба с ниволумабом, ипилимумаба с ниволумабом, в сравнении с монотерапией сунитинибом [8–12]. Все комбинации признаны равноэффективными относительно монорежима сунитинибом, однако необходимо учесть разные методики оценки лиганда PD-L1 и неоднородность исходных характеристик исследуемых. Впоследствии проводились субанализы в разных группах прогноза пациентов по шкале IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; Международный консорциум по лечению метастатического рака почки) и MSKCC (англ. Memorial Sloan-Kettering

Cancer Center; Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг).

2. При наличии различных комбинированных режимов терапии рПКР существует сложность в подходах к выбору. С учетом того, что треть пациентов могут получить только первую линию лечения, при ее выборе необходимо назначить наиболее эффективную опцию, которая принесет пациенту максимальную пользу.

3. Особенность модели пациентов с ПКР. Когорта пациентов, требующая системную терапию разнородная.

Обсудив результаты исследований, данные литературы и собственный опыт ведения пациентов рПКР, специалисты отметили разнородность когорты, нуждающихся в системной терапии, с первоначальным метастатическим процессом, с ранним и поздним (после радикальной нефрэктомии) метастазированием.

4. Нерешенная проблема — отсутствие предикторов эффективности. Предпринимаются попытки разработки прогностических факторов комбинированных режимов иммунотаргетной терапии, которые требуют дальнейших исследований чувствительности и специфичности.

Нерешенной задачей остается отсутствие четких и однозначных предикторов эффективности лечения: в качестве возможных биомаркеров ответа на иммунотерапию в клинической практике предлагаются лиганды программируемой клеточной гибели (PD-L1 и PD-L2), T-эффекторные сигнатуры, индексы соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, лимфоцитам к моноцитам, системного иммунного воспаления. Предпринимаются попытки разработки прогностических факторов комбинированных режимов иммунотаргетной терапии, которые требуют дальнейших исследований чувствительности и специфичности.

Таким образом, для лучшей эффективности лечения рПКР в первой линии, терапия должна быть персонализированной.

5. Ленватиниб в сочетании с пембролизумабом показали очень высокую эффективность по медиане выживаемости без прогрессирования (мВБП), частоте объективных ответов (ЧОО), общей выживаемости (ОВ) у пациентов с рПКР по результатам исследования III фазы CLEAR.

Результатами исследования фазы III ленватиниба в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом в сравнении с монотерапией сунитинибом в терапии 1-й линии пациентов рПКР, где оценивалась глубина ответа и эффективность для отдельных подгрупп, показали значительные отличия показателей в разных профилях прогноза [13]. Согласно результатам

исследования III фазы CLEAR, комбинация ленватиниба с пембролизумабом значительно улучшала медиану ВВП, общей выживаемости (ОВ) и ЧОО по сравнению с сунитинибом. При этом очевидное преимущество по ОВ было отмечено у пациентов с неблагоприятным и промежуточным прогнозом; для группы благоприятного прогноза требуется больший период наблюдения. Пациенты благоприятного прогноза живут достаточно долго. Для оценки результативности лечения важно анализировать последующий период наблюдения, в т. ч. 2-ю линию. В CLEAR в большинстве случаев пациенты уходили с терапии сунитинибом на иммунотерапию, более половины в группе ленватиниба с пембролизумабом — на антиангиогенную терапию, что оказало влияние на результаты. Не отмечено новых сигналов безопасности, связанных с лечением [1, 14, 15]. Подгрупповой анализ качества жизни (КЖ) пациентов продемонстрировал лучшую переносимость комбинации ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с монотерапией сунитинибом, по показателям КЖ, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life, HRQoL), а также по симптомам заболевания [14]. Сетевой метаанализ P. Lombardi и соавт. выдвинул комбинацию ленватиниба с пембролизумабом в качестве наилучшей опции с точки зрения ОВ (кумулятивный рейтинг (SUCRA) — 80,7 %) и ВВП (SUCRA — 99,6 %), а для пациентов с саркоматоидным компонентом — ниволумаб с кабозантинибом (SUCRA — 85,8 % и SUCRA — 77,3 % соответственно) [8]. На сегодняшний день опция ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала наилучшие показатели эффективности в группах плохого и промежуточного прогнозов IMDC, MSKCC среди всех комбинированных режимов и, соответственно, может рассматриваться как потенциальная терапия 1-й линии для пациентов рПКР.

6. *Нежелательные явления, связанные с лечением, в большинстве случаев были контролируемы и не выходили за рамки известных побочных реакций.*

7. *Портрет пациента, которому будет целесообразно назначение ленватиниба с пембролизумабом*

Эксперты попытались составить так называемый портрет пациента, которому будет целесообразно назначение ленватиниба с пембролизумабом. Это больной с активным процессом, быстро прогрессирующей опухолью, или наоборот, торпидное течение, симптомное заболевание, необходимость быстрого и глубокого ответа, соматически сохраненный (ECOG \leq 1), комплаентный, проживающий недалеко от онкологического ЛПУ / лечащего врача для возможности предупреждения, своевременного

выявления и оперативного купирования нежелательных явлений (НЯ). Комбинация ленватиниба с пембролизумабом при быстром прогрессировании, симптомной опухоли, опухоли с метастазами в жизненно-важных структурах улучшает условия для локорегионального воздействия.

8. *Для ведения пациента с рПКР на современной комбинированной терапии требуется работа мультидисциплинарной команды (МДК).*

Для ведения пациентов на современной комбинированной системной противоопухолевой терапии требуется создание и функционирование мультидисциплинарной команды (МДК), включающей онкологов, урологов, хирургов, терапевтов, эндокринологов, дерматологов, кардиологов и другие необходимые профили. МДК поможет в вопросах управления терапией. Это приведет к сохранению опции линии лечения, дозы препаратов. Необходимо широко обучать участковых терапевтов знаниям НЯ современной противоопухолевой терапии для помощи больным по месту жительства.

9. *Фармакоэкономика режима ленватиниб + пембролизумаб носит регионозависимый характер.*

Несмотря на наличие новых комбинаций и признание их клиническими рекомендациями, доступность препаратов остается проблемой в России. Дальний Восток и Сибирь обладают своей региональной спецификой, связанной с большой протяженностью большинства субъектов (Камчатский, Хабаровский, Якутия, Красноярский, Иркутский и др.), что означает значительную удаленность онкоцентров от места проживания пациентов, сложности транспортной и организационной логистики. Все эти факторы препятствуют своевременному назначению новейших лекарственных режимов. Проживающие в удаленных районах практически лишены доступа к иммунологической терапии — тяжело или невозможно приезжать на иммунотерапию, опасно проводить без контроля высококвалифицированного онколога в онкологическом диспансере. Кроме того, в ряде территорий отсутствуют центры амбулаторной онкологической помощи (ЦАОПы). Например, в Хабаровском крае не реализовано соответствующее обучение персонала по вопросам контроля эффективности и безопасности терапии иммуно-онкологическими препаратами с ТКИ. В некоторых областях требуется решение вопросов нерациональности регламентов организации помощи больным онкологического спектра. Существуют и финансовые сложности с обеспечением медицинских организаций (МО) новыми комбинированными препаратами. Современные опции иммуно-таргетной терапии где-то являются прибыльными, где-то — убы-

точными, учитывая наличие как профицитных, так и дефицитных тарифов ОМС. Решение части этих вопросов должно происходить путем взаимодействия ЛПУ и территориальных фондов ОМС (ТФОМС). Некоторые ТФОМС позволяют использовать разные источники финансирования для лечения комбинированными опциями: левватиниб оплачивается программой регионального льготного лекарственного обеспечения, а пембролизумаб — за счет ОМС.

Центральные субъекты РФ фактически не имеют проблем с обеспеченностью новейшими препаратами — комбинированную терапию получают порядка 80 % пациентов. Однако в отдаленных от Москвы регионах есть множество сложностей организационно-финансового характера, что требует дальнейших фармакоэкономических решений. Для оценки экономической эффективности использования ЛПУ левватиниба, необходимо анализировать рентабельность разных схем при всех зарегистрированных показаниях — дифференцированный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак, ПКР 1-я и 2-я линия, рак эндометрия.

Фармакоэкономика представляется одним из важных актуальных направлений в вопросах лечения пациентов с рПКР, в связи с тем, что тарифы клинико-статистических групп (КСГ) заболеваний становятся все менее маржинальными. Это ограничивает возможности сопроводительной терапии при развитии НЯ на фоне комбинированных режимов. Отдельные КСГ появились только в 2023 году и их недостаточно для эффективного менеджмента НЯ, а это, соответственно, снижает эффективность комбинированных режимов. Принятие наиболее верных решений для сохранения и повышения эффективности экономического функционирования онкологических учреждений является потенциальным инструментом решения данных задач.

Заключение

Таким образом, эксперты сошлись во мнении, что комбинированные режимы превосходят по эффективности опции монотерапии. Левватиниб с пембролизумабом зарекомендовал себя как самая высокоэффективная комбинированная схема, однако требующая особого внимания к НЯ. При доступности препаратов в клиниках эксперты без сомнений готовы использовать именно комбинированную терапию у пациентов с рПКР. Трудности как медицинского, так и фармакоэкономического характера, преодолены. Задача онкологического сообщества — поиск их решения с целью реализации в клинической практике самых эффективных режимов терапии рПКР.

Финансирование

Статья выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 6):269. doi:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269.
2. Зуков Р.А., Черняев Д.В., Зулкайдарова А.Р. Применение комбинированных режимов терапии в лечении метастатического почечно-клеточного рака. *Современная Онкология*. 2022;24(2):191–198 [Zukov RA, Chernyaev DV, Zulkaidarova AR. Combination therapy regimens in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(2):191–198 (In Russ.)]. doi:10.26442/18151434.2022.2.201720.
3. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1511–1519. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.014.
4. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):71-90. doi:10.6004/jnccn.2022.0001.
5. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):513-522 [Nosov DA, Alekseev BYa, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for drug treatment of renal cell cancer. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-1):513-522 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-31.
6. Ljungberg B (Chair), Albiges L, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2021 Update. *EAU Annual Congress*. Milan. 2021.
7. Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых, утверждены Российским обществом урологов, подготовлены совместно со специалистами Российского общества онкоурологов и Ассоциации онкологов России. Доступны на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации. [Clinical guidelines for the treatment of renal parenchymal cancer in adults, approved by the Russian Urological Society, prepared in collaboration with specialists from the Russian Association of Oncological Urology and the Association of Oncologists of Russia. Available on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/03/rak-parenhimy-pochki.pdf?ysclid=lfqylidhij247624058>.
8. Lombardi P, Filetti M, Falcone R, et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102377. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102377.

9. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079. doi:10.1136/esmoopen-2020-001079.
10. Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol*. 2020;38:Suppl:5034-5034.
11. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2020;21(12):e553]. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563–1573. doi:10.1016/S1470-2045(20)30436-8.
12. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982.
13. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(14):1289–300. doi:10.1056/nejmoa2035716.
14. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study [published online ahead of print, 2022 Apr 27]. *Lancet Oncol*. 2022;S1470–2045(22)00212-1. doi:10.1016/S1470-2045(22)00212-1.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима® (ленватиниб): РУ ЛП – 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 29.03.2022. [Instructions for the medical use of Lenvima® (lenvatinib): RU PL – 003398 dated 29.12.2015, as amended on 29.03.2022 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 23.01.2023
 Прошла рецензирование 15.03.2023
 Принята в печать 20.04.2023

*Yu.V. Anzhiganova¹, O.V. Baklanova², S.A. Varlamov³,
 V.A. Vodolazskiy⁴, O.V. Zharkova⁵, R.A. Zykov^{1,6},
 F.G. Ivanova^{7,8}, E.I. Kopyltsov⁴, O.Yu. Novikova⁹,
 M.V. Skoraya¹⁰, E.A. Usynin¹¹*

Modern possibilities of first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: resolution based on the expert council's findings

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, the Russian Federation

²Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, the Russian Federation

³Altai Territorial Oncology Dispensary, Barnaul, the Russian Federation

⁴Omsk Clinical Oncology Dispensary, Omsk, the Russian Federation

⁵Kamchatka Regional Oncological Dispensary, Petropavlovsk-Kamchatsky, the Russian Federation

⁶Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center Named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, the Russian Federation

⁷Yakutsk Republic Oncologic Dispensary, Yakutsk, the Russian Federation

⁸M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, the Russian Federation

⁹Regional Clinical Center of Oncology, Khabarovsk, the Russian Federation

¹⁰Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, Novosibirsk, the Russian Federation

¹¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

This article presents the findings of a regional expert council meeting on renal cell carcinoma (RCC) in Siberia and the Far East, held on May 20, 2022, in Novosibirsk. The meeting aimed to coordinate patient management tactics in systemic therapy for advanced RCC (aRCC), discuss clinical experience with immune-targeted regimens, and obtain expert opinions on the study of lenvatinib in combination with pembrolizumab for aRCC patients. The council discussed different approaches to treatment based on clinical guidelines and real world practice, the provision of modern first-line combination therapy options for patients in Siberia and the Far East, and the specific routing of this patient cohort. The agenda included identifying the ideal patient profile for combined immune-targeted therapy with lenvatinib and pembrolizumab, with emphasis on toxicity control. The meeting also addressed significant pharmacoeconomic issues and ways to tackle them.

Keywords: Advanced renal cell carcinoma; aRCC; combination therapy; lenvatinib; pembrolizumab

For citation: Anzhiganova YuV, Baklanova OV, Varlamov SA, Vodolazskiy VA, Zharkova OV, Zykov RA, Ivanova FG, Kopyltsov EI, Novikova OYu, Skoraya MV, Usynin EA. Modern possibilities of first-line therapy for advanced renal cell carcinoma: resolution based on the expert councils findings. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):316–321. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-316-321

Сведения об авторах

Анжиганова Юлия Владимировна, врач высшей категории, онколог, заведующая урогинекологическим отделением КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского»; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660133, г. Красноярск, ул. 1-ая Смоленская, 16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>, anzhi.yuliya@yandex.ru.

Бакланова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением онкоурологии ГБУЗ ООД, 664049, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>, urolog.irk@gmail.com.

Варламов Сергей Александрович, д-р. мед. наук, заведующий урологическим отделением КГБУЗ «АКОД», 656045, г. Барнаул, Змеиногородский тракт, 110К; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2002-3336>, sergei_varlamov@mail.ru.

Водолазский Владислав Анатольевич, врач онколог урологического отделения БУЗОО «КОД»; 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>, vod_vlad@mail.ru.

Жаркова Ольга Викторовна, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ККОД, 683024, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Лукашевского, 15; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>; Olga-zh1212@yandex.ru.

Зуков Руслан Александрович, д-р. мед. наук, проф., главный врач КБУЗ «КККОД имени А.И. Крыжановского», заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660133, г. Красноярск, 1-ая Смоленская улица, 16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>, Zukov_rus@mail.ru.

Иванова Феодосия Гаврильевна, канд. мед. наук, руководитель отдела лекарственного лечения ГБУ РС (Я) «ЯРОД», доцент кафедры «Онкология» ФГАОУ ВО «СВФУ имени М.К. Аммосова»; главный внештатный онколог МЗ Республики Саха (Якутия), заслуженный врач Республики Якутии; 677005, г. Якутск, ул. Стадухина, 81, корп.1; 677007, Якутск, Респ. Саха (Якутия), ул. Кулаковского, 42; eLibrary SPIN: 4878-9307, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-1279>, feodossiaiv@inbox.ru.

Копыльцов Евгений Иванович, канд. мед. наук, заведующий урологическим отделением БУЗОО «КОД», 644013, г. Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>, kopyltsov_evgen@mail.ru.

Новикова Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, заместитель главного врача КГБУЗ «ККЦО», 680042, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>, ulitka70@mail.ru.

Скорая Марина Владимировна, врач онкологического отделения ГБУЗ НСО «НОКОД», 630108, г. Новосибирск, ул. Плахотного, 2; wliiw@ya.ru.

Усынн Евгений Анатольевич, д-р. мед. наук, заведующий отделением общей онкологии НИИ онкологии Томского НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; SPIN-код 1804-0292, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>, gusi70@list.ru.

Anzhiganova Yulia Vladimirovna, MD, Doctor of the highest category, Oncologist, Head of Urogynecology Department of Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center Named after A.I. Kryzhanovsky; Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 16 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; email: anzhi.yuliya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>.

Baklanova Olga Valerievna, PhD (Med.), Head of the Oncourology Department of the Irkutsk Regional Oncological Dispensary; 32 Frunze St., Irkutsk, 664049, Russia; email: urolog.irk@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>.

Varlamov Sergei Alexandrovich, DSc (Med.), Head of Urology Department of Altai Territorial Oncology Dispensary; 110K Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russia; email: sergei_varlamov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2002-3336>.

Vodolazskiy Vladislav Anatolievich, MD, Oncologist of Urology Department; Omsk Clinical Oncological Dispensary; 9/1 Zavertyaeva St., Omsk, 644013, Russia; email: vod_vlad@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>.

Zharkova Olga Viktorovna, PhD (Med.), Deputy Chief Physician of Kamchatka Regional Oncological Dispensary; 15 Lukashevsky St., Petropavlovsk-Kamchatsky, 683024, Russia, email: Olga-zh1212@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-2051>.

Zykov Ruslan Alexandrovich, DSc (Med.), Prof., Head of Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center Named after A.I. Kryzhanovsky, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 16 1st Smolenskaya Street, Krasnoyarsk, 660133, Russia; email: Zukov_rus@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>.

Ivanova Feodosiya Gavrilyevna, PhD (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of the Yakut Republican Oncological Dispensary; Associate Professor of the Department of Oncology of the Medical Institute of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov; Chief freelance oncologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Honored Doctor of the Republic of Yakutia; 81 bld.1 Stadukhina St., Yakutsk, 677007, Rep. Sakha (Yakutia), Russia; 42 Kulakovsky St., Yakutsk, Rep. Sakha (Yakutia), Russia; email: feodossiaiv@inbox.ru, eLibrary SPIN: 4878-9307, 677005, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-1279>.

Kopyltsov Evgeny Ivanovich, PhD (Med.), Head of the Urology Department, Clinical Oncological Dispensary; 9 bld.1 Zavertyaev St., Omsk, 9644013, Russia; email: kopyltsov_evgen@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>.

Novikova Olga Yurievna, PhD (Med.), Deputy Chief Physician of Regional Clinical Center of Oncology; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia; ulitka70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>.

Skoraya Marina Vladimirovna, MD, Doctor of Oncology Department of Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2 Plakhotny St., Novosibirsk, 630108, Russia; email: wliiw@ya.ru.

Usynin Evgeny Anatolievich, MD, DSc (Med.), Head of the Department of General Oncology of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativniy lane, Tomsk, 634009, Russia; email: gusi70@list.ru; SPIN code: 1804-0292, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-0188>.



*А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.А. Черняков¹,
Т.В. Скороходова², С.Г. Афанасьев¹, П.И. Горх³, В.А. Еремин³, Ю.М. Трущук¹,
О.С. Диль¹, С.Э. Красильников⁴, А.О. Шумейкина⁴, В.А. Антипов⁴, А.Е. Чернышова⁵*

Особенности течения меланомы на фоне беременности

¹Томский НИМЦ, г. Томск

²ФГБОУ ВО «СибГМУ Минздрава России», г. Томск

³ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», г. Томск

⁴ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России РФ, г. Новосибирск

⁵СПбГУ, Санкт-Петербург

В статье представлен клинический случай меланомы, ассоциированной с беременностью, показано крайне агрессивное течение заболевания, приведшее к летальному исходу беременной пациентки. Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал негативное влияние беременности на клиническое течение меланомы: от момента появления первых клинических признаков до смерти пациентки прошло меньше месяца. Современный анализ литературы по частоте встречаемости и особенностях клинического течения меланомы на фоне беременности показал, что беременные женщины на момент диагностики злокачественного заболевания имеют менее благоприятный прогноз развития меланомы, чем не беременные.

Ключевые слова: меланома; беременность; течение; рецидив

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А., Скороходова Т.В., Афанасьев С.Г., Горх П.И., Еремин В.А., Трущук Ю.М., Диль О.С., Красильников С.Э., Шумейкина А.О., Антипов В.А., Чернышова А.Е. Особенности течения меланомы на фоне беременности. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):322–327. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327

Меланома является одной из наиболее быстрорастущих неоплазий, развивающейся во время беременности, а также признана крайне агрессивной онкопатологией с неблагоприятным клиническим течением. Меланома является пятым по частоте онкологическим заболеванием, диагностируемым во время беременности, и составляет 6 % злокачественных новообразований, выявленных у беременных.

Многочисленные исследования установили, что беременные женщины на момент диагностики имеют менее благоприятный прогноз

развития меланомы, чем не беременные [1, 2, 3]. Помимо этого, считается, что последующие беременности кратно увеличивают частоту рецидивов заболевания [13].

Представляем интересный клинический пример крайне злокачественного течения меланомы на фоне беременности. Данный пример наглядно показывает агрессивное влияние беременности на молниеносное развитие и генерализацию меланомы. Получено информированное согласие на публикацию данных о данном конкретном клиническом случае. Пациентка А, 30 лет, обратилась на прием к врачу-гинекологу НИИ онкологии Томского НИМЦ. При сборе анамнеза и обследовании было выявлено, что пациентка находится под динамическим наблюдением врача акушера-гинеколога по месту жительства по поводу беременности 18–19 нед. Беременность желанная, пройден в надлежащие сроки первичный скрининг беременных, грубых пороков развития ребенка не выявлено. Брак первый, беременность первая.

При обследовании пациентка предъявляла жалобы на боли в правом подреберье, общую слабость, утомляемость в течение 2 нед., также 10 дней назад появились боли в правом тазобедренном и коленном суставах, учащенное сердцебиение, потливость по ночам, периодические носовые кровотечения, тошноту, рвоту, а также сухой кашель в течение двух нед. Болей в животе не ощущает, матка в тонус не приходит, отеков нет.

После проведенного дообследования: УЗИ, МРТ органов малого таза, СКТ брюшной полости, выявлено — асцит, множественное метастатическое поражение печени, селезенки. Мts надпочечников, паранефральной клетчатки с обеих сторон. Гепатоспленомегалия. МР картина соответствует метастатическому поражению печени, обоих надпочечников, нельзя исключить поражение L2 позвонка и левой подвздошной

кости. Выраженные изменения в паранефральной клетчатке. Необходимо отметить, что за непродолжительное время дообследования (5 дней) состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, проявлялось в виде выраженной слабости, учащении эпизодов носовых кровотечений, нарастании интенсивности болей в эпигастральной области и правом подреберье.

Проведена госпитализация пациентки в многопрофильный стационар областной клинической больницы, в ходе которой проведено всестороннее инструментальное обследование: маммография — образование правой молочной железы (фиброаденома), рентген органов грудной клетки — инфильтративных изменений нет. По данным МРТ головного мозга, убедительных данных за объемное образование, изменения очагового и диффузного характера в веществе мозга не получено. По данным фиброгастроскопии, фиброколоноскопии, цистоскопии, данные за опухолевую патологию не получены. Далее была проведена стерильная пункция, цитологическое заключение пунктата — метастазы меланомы в костном мозге.

Таким образом, был выставлен окончательный диагноз: Меланома из невыявленного первичного очага. Множественное метастатическое поражение печени, селезенки, обоих надпочечников, паранефральной клетчатки, кости, позвоночника. С43.8. Беременность 18–19 нед.

Учитывая сложившуюся ситуацию, был проведен консилиум на базе Томского областного перинатального центра им. И.Д. Евтушенко, с участием врачей акушеров-гинекологов, онкогинекологов, неонатологов, психолога. По результатам заключения консилиума, учитывая онкологическое заболевание с множественными метастазами, согласно Приказа Министерства Здравоохранения и Социального Развития Российской Федерации от 03.12.2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» класс II, показано прерывание беременности в условиях многопрофильного стационара. Решением консилиума было проведение прерывания беременности медикаментозным методом согласно Приказа Министерства Здравоохранения и Социального развития РФ от 03.12.2007 № 736



Рис. 1. Макропрепарат печени, на котором визуализируются множественные метастазы с наличием черного пигмента (тотальное поражение)



Рис. 2. Макропрепарат сердца, на котором визуализируются множественные метастазы эндокарда с наличием черного пигмента

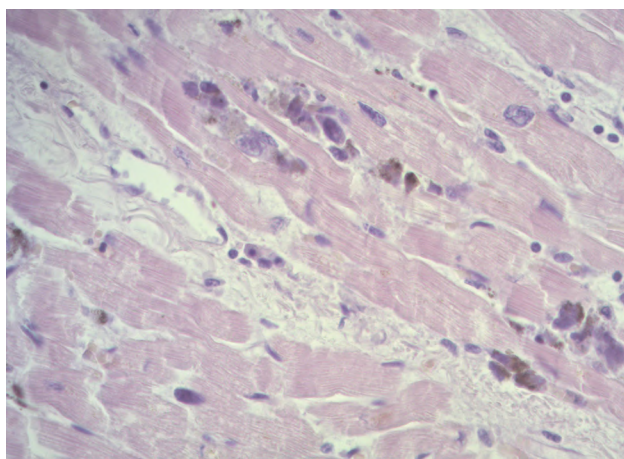


Рис. 3. Дискретные выражено полиморфные опухолевые меланоциты с бурым мелкозернистым пигментом в цитоплазме части из них. Метастаз меланомы в сердечную мышцу. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20

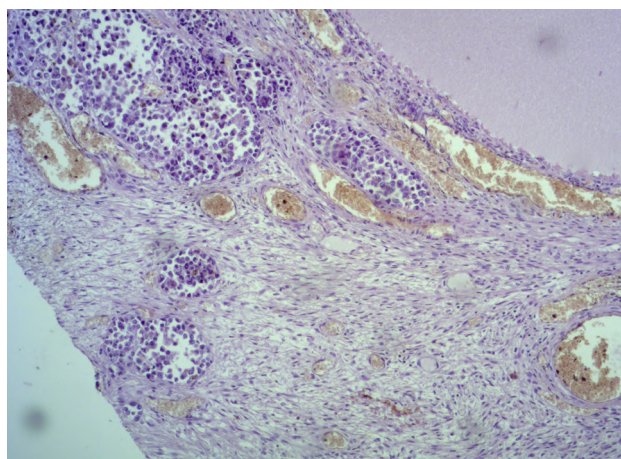


Рис. 4. Полиморфные опухолевые меланоциты образуют альвеолярные структуры разной величины. Метастаз меланомы в яичник. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10

«Об утверждении перечня показаний для искусственного прерывания беременности», класс II.

Таким образом, консилиум принял единогласное решение о проведении прерывания беременности, с учетом крайне негативного влияния ее на течение меланомы и возможного последующего положительного терапевтического влияния на течение злокачественного процесса. На момент начала лечения пациентка находилась в достаточно тяжелом состоянии с признаками полиорганной недостаточности.

Далее пациентке было проведено медикаментозное прерывание беременности препаратом Мизопростол 400 мкг по стандартной схеме индукции прерывания беременности. Через сутки после прерывания беременности наступила смерть пациентки в условиях нарастания полиорганной недостаточности. Основная причина смерти пациентки: полиорганная недостаточность.

Таким образом, сформулирован диагноз умершей больной — диагноз основной — меланома. Множественное метастатическое поражение печени, селезенки, обоих надпочечников, паранефральной клетчатки, кости, позвоночник. Фоновый — беременность 19–20 нед. Прерывание беременности по медицинским показаниям. Индукция мизопростолом. Осложнение основного: полиорганная недостаточность; асцит; гидроперикард; острая почечная недостаточность; острая печеночная недостаточность; геморрагический синдром (носовые кровотечения); портальная гипертензия; гепатоспленомегалия; анемия тяжелой степени; тромбоцитопения; лейкоидная реакция.

В ходе вскрытия, проведенного на базе ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро» г. Томска, были выявлены множественные метастазы с наличием черного пигмента в печень, надпочечники, почки, слизистую тонкого кишечника, яичники, мозжечок, щитовидную железу, эндо- и перикард, в кости, позвоночник. Вставка 4 рис. последовательно (рис. 1–4).

Обращает на себя внимание тот факт, что при осмотре кожных покровов и слизистых, какие-либо пигментные изменения обнаружены не были.

Кроме того, при дополнительном макро- и микроскопическом исследовании плаценты и плода, было выявлено множественное метастатическое поражение плаценты. При исследовании плода данных за наличие метастазов меланомы обнаружено не было.

Обсуждение

Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал негативное влияние

беременности на клиническое течение меланомы: от момента появления первых клинических признаков до смерти пациентки прошло всего 3 нед. При этом уже при первичном осмотре и обследовании были выявлены множественные метастазы в печень и селезенку, за время обследования были выявлены метастатические очаги в других органах, в т. ч. и костном мозге. Обращает на себя внимание тот факт, что при вскрытии был проведен тщательный осмотр кожных покровов и видимых слизистых, но явных очагов первичного процесса обнаружено не было.

Нами было проведено изучение доступных литературных источников по данной проблеме. Так, группа ученых во главе с С.Л. Slingsuff и соавт. [14] в Университете Дьюка провели исследование и не выявили различий в выживаемости, но отметили более короткий безрецидивный период в группе беременных женщин с меланомой. Причем, наиболее часто наблюдалось метастазирование в регионарные лимфоузлы. Наиболее существенное влияние на безрецидивный период оказывает увеличение толщины меланомы. Относительно прогноза для плода в литературе приводятся данные о 20 случаях метастазов в плаценту по данным макро- и/или микроскопического исследования. Но это еще не означает, что опухолевые клетки попали к плоду. Только 25 % плодов в таких случаях оказываются пораженными. Из 7 случаев гематогенной хресплацентарной диссеминации 5 новорожденных умерли от прогрессирования опухолевого процесса сразу после родов или в течение 11 мес. В 2-х случаях метастазы спонтанно регрессировали [15, 16, 17]. Наиболее частые локализации метастазов при меланоме — кожа и печень [16]. Перечень печатных работ в данном направлении довольно широк, существует даже официальное обозначение для данного феномена — pregnancy-associated melanoma (РАМ), или меланома, ассоциированная с беременностью (МАБ). Однако авторы не сходятся во мнении о первопрочине развития меланомы на фоне беременности, а именно этиопатогенезе и о том, как эндокринные факторы влияют на патогенез данного заболевания.

Определенное количество исследований, выполненных зарубежными и отечественными коллегами, заявляют о наличии рецепторов к половым гормонам в ткани меланомы, предполагая ее гормон-чувствительность [17, 18, 19]. Так, Е.М. Франциянц и соавт., опираясь на труды А. Gupta, установили факт повышения на фоне прогрессирования заболевания в ткани меланомы эстрогена и одновременного снижения прогестерона [20, 21, 22]. Кроме того, в ткани

меланомы обнаруживаются качественные изменения стероидогенеза, характеризующиеся гиперандрогенией, за счет высокой концентрации свободного тестостерона [23, 24]. Любопытный факт заключается в наличии высокого уровня пролактина, который авторы ассоциируют с ускорением неоангиогенеза (стимулирующее действие) и, как следствие, прогрессирующим опухолем [25, 26].

Таким образом, анализируя представленные данные литературы, учитывая собственный опыт наблюдения за больными меланомой, ассоциированной с беременностью, можно сделать вывод о том, что наличие беременности значительно ухудшает течение и прогноз меланомы у больных. Выявлено, что метастазирование в плаценту происходит в достаточно короткие сроки, что несомненно усугубляет ситуацию в отношении прогноза по состоянию не только беременной женщины, но и ребенка.

Ведение беременных и лечение онкологического заболевания, особенно у пациенток с запущенными стадиями заболевания, следует проводить в специализированных центрах, имеющих опыт лечения меланомы и онкологических заболеваний во время беременности.

Вклад авторов

Чернышова А.Л. — формулировка концепции статьи, написание статьи, работа с литературой, курация больной, анализ полученных результатов;

Коломиец Л.А. — формулировка концепции статьи, анализ полученных результатов;

Черняков А.А. — работа с литературой, курация больной;

Скороходова Т.В. — работа с литературой, курация больной;

Афанасьев С.Г. — формулировка концепции статьи, курация больной, анализ полученных результатов;

Горх П.И. — анализ литературы, патологоанатомическое вскрытие больной, работа с фото;

Еремин В.А. — анализ литературы, патологоанатомическое вскрытие больной, работа с фото;

Трущук Ю.М. — работа с литературой, курация больной;

Диль О.С. — работа с литературой, анализ полученных результатов;

Красильников С.Э. — формулировка концепции статьи, работа с литературой, анализ полученных результатов.

Шумейкина А.О. — работа с литературой, курация больной;

Антипов В.А. — работа с литературой, анализ полученных результатов;

Чернышова А.Е. — работа с литературой, анализ и перевод статей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al., ed. by. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-AndPrevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
2. Kosary CL, Altekruse SF, Ruhl J, et al. Clinical and prognostic factors for melanoma of the skin using SEER registries: Collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014;120(Suppl 23):3807 — 3814. doi:10.1002/cncr.29050.
3. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(21):591-6.
4. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x.
5. Chao LX, Patterson SS, Rademaker AW, et al. Melanoma perception in people of color: A targeted educational intervention. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):419 — 427. doi:10.1007/s40257-016-0244-y.
6. Johansson AL, Andersson TM, Plym A, et al. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1093 — 101. doi:10.1016/j.jaad.2014.09.018.
7. Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies. *Anticancer Res*. 2016;36(3):1371-8.
8. Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, et al. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):26 — 35. doi:10.1111/phpp.12139.
9. Li WQ, Cho E, Weinstock MA, et al. Epidemiological assessments of skin outcomes in the nurses' health studies. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1677 — 1683. doi:10.2105/AJPH.2016.303315.
10. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) [Электронный ресурс]: Электрон. журн. — Режим доступа: <http://www.who.int/topics/ru> (дата обращения: 28.11.2022) [World Health Organization (WHO) [Internet]: Electron. journal. — Available from: <http://www.who.int/topics/ru> (Accessed 28 Nov 2022)].
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 (In Russ.)].
12. Alexander A, Harris RM, Grossman D, et al. Vulvar melanoma: diffuse melanosis and metastasis to the placenta. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):293-8. doi:10.1016/j.jaad.2003.07.009.

13. Maleka A, Enblad G, Sjörns G, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with vemurafenib during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):e192-3. doi:10.1200/JCO.2012.45.2870.
14. Slingsluff CL, Reintgen DS, Vollmer RT, et al. Malignant melanoma arising during pregnancy. *Ann Surg*. 1990;211(5):552-9. doi:10.1097/0000658-199005000-00005.
15. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):689-96. doi:10.1245/s10434-012-2633-7.
16. Nijman TA, Schutter EM, Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012;2(2):63-4. doi:10.1016/j.gynor.2012.01.003.
17. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., и др. Гормональный профиль меланомы и окружающих ее тканей. Молекулярная медицина. 2014;(6) [Franzyants E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F., et al. Hormonal profile of melanoma and its surrounding tissues. *Molecular Medicine*. 2014;(6) (In Russ.)].
18. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Sinilkin LG, et al. Optimization of the extent of surgery in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer (the role of sentinel lymph nodes study). *Vopr Onkol*. 2016;62(6):807-811.
19. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, et al. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):328-34. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.010.
20. Gupta A, Driscoll MS. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(3):287-92. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.04.003.
21. Kondakova IV, Spirina LV, Koval VD, et al. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers. *Molecular Biology*. 2014;48(3):384-9. doi:10.1134/s002689331403011x.
22. John L, Cowey CL. The rapid emergence of novel therapeutics in advanced malignant melanoma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(3):151-69. doi:10.1007/s13555-015-0080-7.
23. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Регуляция инсулиноподобного роста протеасомной системы NF-κB при раке эндометрия. *Мол Биол*. 2012;46:407-413 [Spirina LV, Bochkareva NV, Kondakova IV, et al. Regulation of insulin-like growth NF-κB proteasome system in endometrial cancer. *Molecular Biology*. 2012;46(3):407-13 (In Russ.)]. doi:10.1134/s0026893312020173.
24. de Haan J, Lok CA, de Groot CJ, et al. Melanoma during pregnancy: a report of 60 pregnancies complicated by melanoma. *Melanoma Research*. 2017;27(3):218-23. doi:10.1097/cmr.0000000000000327.
25. Nikolaou VA, Stratigos AJ, Flaherty KT, et al. Melanoma: new insights and new therapies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3):854-63. doi:10.1038/jid.2011.421.
26. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl J Med*. 2015;372(26):2521-32. doi:10.1056/NEJMoa1503093.

Поступила в редакцию 29.12.2022
 Прошла рецензирование 01.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2},
 A.A. Chernyakov¹, T.V. Skorokhodova², S.G. Afanasyev¹,
 P.I. Gorkh³, V.A. Jeremin³, Yu.M. Trushuk¹, O.S. Dil¹,
 S.E. Krasilnikov⁴, A.O. Shumeikina⁴, V.A. Antipov⁴,
 A.E. Chernyshova⁵*

Features of the course of melanoma during pregnancy

- ¹Research Institute of Oncology, Tomsk NRC RAS, Tomsk, the Russian Federation
²Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation
³Pathological and Anatomical Bureau, Tomsk, the Russian Federation
⁴National Medical Center named after Academician E.N. Meshalkin, Novosibirsk, the Russian Federation
⁵St. Petersburg State University, Saint Petersburg, the Russian Federation

This article presents a clinical case of melanoma associated with pregnancy, which had an extremely aggressive course leading to the death of the patient. The case illustrates the negative impact of pregnancy on the clinical course of melanoma, with less than a month passing from the appearance of the first clinical signs to the patient's death. An analysis of the modern literature indicates on the frequency of occurrence and features of the clinical course of melanoma during pregnancy showed that pregnant women diagnosed with melanoma have a less favorable prognosis for the development of the disease compared to non-pregnant women.

Keywords: melanoma; pregnancy; course; relapse

For citation: Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernyakov AA, Skorokhodova TV, Afanasyev SG, Gorkh PI, Jeremin VA, Trushuk YuM, Dil OS, Krasilnikov SE, Shumeikina AO, Antipov VA, Chernyshova AE. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):322-327. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327

Сведения об авторах:

*Чернышова Елена Леонидовна, д-р. мед. наук, проф. РАН, вед. науч. сотр. отделения гинекологии, Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; Author ID (Scopus): 55220758100, Reseacher ID (WOS): C-8608-2012, SPIN-код: 2522-7513, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, e-mail: alacher@list.ru.

Коломиец Лариса Александровна, д-р. мед. наук, проф., заведующая отделением гинекологии, Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; Author ID (Scopus): 7004921120, Reseacher ID (WOS): C-8573-2012, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>.

Черняков Александр Алексеевич, врач-ординатор, Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; Author ID (Scopus): 1172939, SPIN-код: 6269-5998.

Скорородова Татьяна Васильевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; Researcher ID (WOS): AFR-9909-2022, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-3266>, bua35@mail.ru.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, д-р. мед. наук, проф., заведующий отделения абдоминальной онкологии Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; SPIN-код: 9206-3037, Researcher ID (WOS): D-2084-2012, Author ID (Scopus): 21333316900, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>.

Горх Павел Игоревич, и.о. начальника ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных 96, стр.9; office@patolog-tomsk.ru.

Еремин Валерий Алексеевич, врач-патологоанатом ОГБУЗ «Патологоанатомическое бюро», 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных 96, стр.9.

Трущук Юлия Михайловна, врач отделения онкологии №4, Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

Диль Ольга Сергеевна, врач-ординатор, Томский НМИЦ, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; Author ID (Scopus): 1142135, SPIN-код: 7265-4352, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>.

Красильников Сергей Эдуардович, д-р. мед. наук, проф., директор, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>.

Шумейкина Анастасия Олеговна, студентка 6 курса, Институт Медицины и Психологии Зельмана, НГУ, г. Новосибирск; тел.: +7(999)464-01-63, nashum99@mail.ru.

Антипов Виталий Александрович, д-р мед. наук; Author ID (Scopus): 7005104470, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3522>.

Чернышова Арина Евгеньевна, студентка СПбГУ, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9.

**Chernyshova Alyona Leonidovna*, MD, DSc (Med.), Prof. of the RAS, Leading Researcher of the Department of Gynecology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, e-mail: alacher@list.ru, Author ID (Scopus): 55220758100, ResearcherID (WOS): C-8608-2012, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>. SPIN code: 2522-7513.

Kolomiets Larisa Aleksandrovna, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Gynecology Department of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru, Author ID (Scopus): 7004921120, ResearcherID (WOS): C-8573-2012. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>.

Chernyakov Alexander Alekseevich, MD, Resident Physician, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, e-mail: a.cherniackow@yandex.ru, Author ID (Scopus): 1172939, SPIN code: 6269-5998, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>.

Skorokhodova Tatiana Vasilyevna, PhD (Med.), Assistant of the Department of Siberian State Medical University, e-mail: bua35@mail.ru, Researcher ID (WOS): AFR-9909-2022, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-3266>.

Afanasyev Sergey Gennadievich, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Abdominal Oncology of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, email: afanasyev.sg@list.ru, SPIN code: 9206-3037. Researcher ID (WS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>.

Gorkh Pavel Igorevich, Acting Head of the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Pathological and Anatomical Bureau”, 9/96 Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia, e-mail: office@patolog-tomsk.ru.

Eremin Valery Alekseevich, MD, Pathologist of the Regional State Budgetary Healthcare Institution “Pathological and Anatomical Bureau”, 9/96 Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia. email: office@patolog-tomsk.ru.

Trushjuk Yulia Mikhailovna, MD, Doctor of Oncology Department No. 4, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, email: julija-bilina@mail.ru, Author ID (Scopus): 667545. SPIN code: 9852-3387. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>.

Dil Olga Sergeevna, MD, Resident Physician, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 12/1 Savinykh St., Tomsk, 634028, Russia, email: lyabisheva.os@mail.ru, Author ID (Scopus): 1142135, SPIN code: 7265-4352, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>.

Krasilnikov Sergey Eduardovich, MD, DSc (Med.), Prof., Director, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia, email: professorkrasilnikov@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>.

Shumeikina Anastasia Olegovna, 6th year student, Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia, email: nashum99@mail.ru.

Antipov Vitaly Alexandrovich, DSc (Med.). Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055, Russia, email: antipovva@mail.ru, Author ID (Scopus): 7005104470; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-9054>.

Chernyshova Arina Evgenievna, Student of St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, 7-9 Universitetskaya embankment, St. Petersburg, 199034 Russia, email: yana_98@icloud.com.



*А.А. Перминова^{1,2}, Н.Ю. Коханенко¹, М.Д. Ханевич^{1,2},
 А.Е. Зиньковская³*

Дифференциальная диагностика метастатического поражения поджелудочной железы при почечно-клеточном раке и очагового хронического панкреатита: клиническое наблюдение

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург
²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург
³ГБУЗ ЛОКОД, Санкт-Петербург

Представлено наблюдение 62-летней больной с метастатическим поражением поджелудочной железы почечно-клеточным раком спустя 15 лет после радикальной нефрэктомии справа. Заболевание успешно диагностировано безоперационным путем: выполнена тонкоигольная пункционная биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием препарата, таким образом диагноз был верифицирован и исключен очаговый хронический панкреатит. Пациентке проведена лекарственная противоопухолевая терапия, которую она перенесла хорошо, достигнут частичный ответ.

Ключевые слова: почечноклеточный рак; почечноклеточная карцинома; очаговый панкреатит; карцинома поджелудочной железы; псевдокиста головки поджелудочной железы; иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Перминова А.А., Коханенко Н.Ю., Ханевич М.Д., Зиньковская А.Е. Дифференциальная диагностика метастатического почечно-клеточного рака поджелудочной железы и очагового хронического панкреатита: клиническое наблюдение. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):328-333. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-328-333

Ведение

Очаговые поражения поджелудочной железы (ПЖ) можно разделить на солидные, жидкостные (кистозные) и комбинированные. Особенно важна при определении лечебной тактики дифференциальная диагностика опухолей ПЖ и очагового хронического панкреатита. Оба заболевания могут проявляться сходными клиническими, лабораторными и инструментальными данными. При компьютерной томографии (КТ) очаговый хронический панкреатит и карцинома ПЖ обычно гиподенсны или изоденсны. Если очаговое образование локализуется в головке органа, часто происходит расширение главного панкреати-

ческого протока, что бывает и при хроническом панкреатите. Динамическое контрастирование и при КТ, и при магнитно-резонансной томографии (МРТ) также может демонстрировать схожие результаты.

Вторичные новообразования, поражающие ПЖ, встречаются редко, составляя от 2 % до 5 % всех злокачественных новообразований органа [1]. Наиболее распространенным раком, который метастазирует в ПЖ, является почечно-клеточный рак (ПКР) [2, 3]. ПКР составляет 2–3 % злокачественных новообразований у взрослых. Течение заболевания непредсказуемо, что может быть следствием различных путей и механизмов диссеминации рака. Начало метастазирования в ПЖ при ПКР обычно происходит довольно поздно, в среднем через восемь лет после нефрэктомии [4]. Н. Antonelli и соавт. (2008 г.) сообщили о метастазах, диагностированных в период от 8 до 73 мес. после операции на почке [5]. По другим данным интервал между нефрэктомией и появлением метастазов в ПЖ может длиться более десяти лет [6, 7, 8, 9]. MN Wentе и соавт. (2005 г.) наблюдали 15 таких больных и сделали вывод, что медиальный интервал между нефрэктомией и появлением метастазов в ПЖ составил 86 мес. [8]. Р. Ghavamian и соавт. обобщили наблюдения за 23 пациентами и сообщили о средней продолжительности жизни — 116 мес. [9]. По литературным данным, самый длительный безрецидивный период составил 32,7 года [6, 7]. Гематогенное метастазирование ПКР в ПЖ происходит через коллатеральные вены, ретроградное лимфатическое распространение — через забрюшинные лимфатические узлы [10]. Метастатические поражения могут быть солитарными и мультифокальными [11]. По данным Shaun Kian Hong C. и соавт. (2016 г.) мультифокальное поражение ПЖ чаще бывает у пациентов с метастатическим ПКР по сравнению с другими первичными опухолями, примерно в 20–45 % случаев [6]. MN Wentе и соавт. установили, что

у 30 % пациентов имеются мультифокальные поражения, и даже при этом почти у 80 % больных они удалимы [12].

Таким образом, метастатическое поражение ПЖ встречается нечасто, при ПКР подобные очаги могут формироваться через многие годы после нефрэктомии, не демонстрируя специфических клинических признаков. Лучевая картина при злокачественном и воспалительном поражении органа бывает неоднозначной. С целью демонстрации сложностей дифференциальной диагностики на предоперационном этапе, а также необходимостью подчеркнуть значимость иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований в данном вопросе приводим клиническое наблюдение. Письменное информированное согласие от пациентки на использование материала получено.

Результаты исследования

Клинический случай. Пациентка, 62 лет, в 2007 г. перенесла радикальную нефрэктомиию справа. При гистологическом исследовании удаленной почки выявлен светлоклеточный рак. После хирургического лечения больная ежегодно проходила обследования по месту жительства. Данных за местный рецидив и прогрессирование заболевания не было получено. Спустя 12 лет после операции при контрольной КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием на границе тела и хвоста ПЖ выявлено гиповаскулярное образование без четких контуров диаметром около 2 см. Идентичные очаги обнаружены на уровне тела (1,0 × 0,5 × 0,7 см) и в области крючковидного отростка ПЖ (0,8 × 0,5 × 0,5 см). Из анамнеза стало известно, что у пациентки имеется сахарный диабет 2 типа, инсулинозависимый неизвестной давности.

Больная обратилась к онкологу по месту жительства. Учитывая трудности при постановке диагноза и необходимости проведения дифференциальной диагностики между хроническим очаговым панкреатитом, первичным новообразованием ПЖ и прогрессированием рака почки, была рекомендована МРТ органов брюшной полости.

При исследовании на границе тела и хвоста ПЖ определялось образование (рис. 1.) размером 2,1 × 2,85 × 1,9 см, быстро (в артериальную фазу) накапливающее парамагнетик при контрастном усилении с последующим медленным вымыванием, что может наблюдаться при первичной злокачественной опухоли ПЖ.

В лабораторных показателях уровень онкомаркера Ca19–9 составил 6,5 Е/мл, что соответствовало референсному значению.

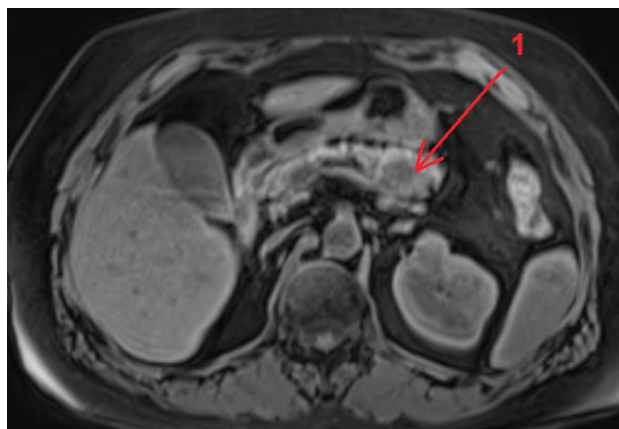


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография до введения контрастного препарата. 1 — опухоль на границе тела и хвоста ПЖ

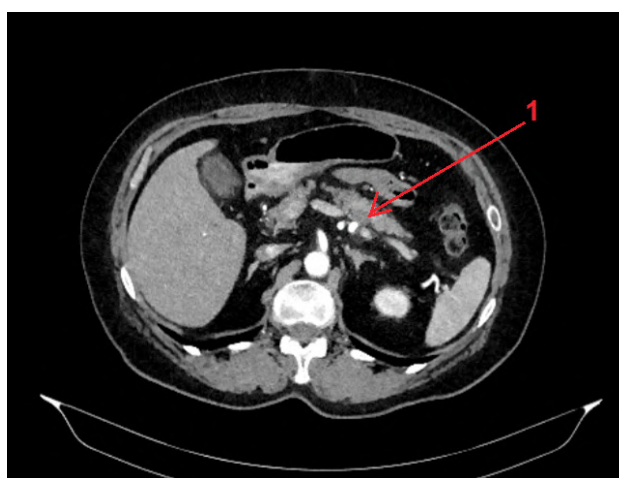


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием, артериальная фаза. 1 — опухоль на границе тела и хвоста ПЖ после проведенного лечения

При выполнении эндоскопической ультрасонографии (ЭнодоУЗИ) в области крючковидного отростка визуализировалось гипоехогенное образование овальной формы размером до 10 мм. На границе тела и хвоста органа визуализировалось гипоехогенное образование диаметром около 20 мм с эндоскопическими признаками подозрительными на инвазию в верхнебрыжечные сосуды. В области тела ПЖ визуализировалось гипоехогенное образование овальной формы максимальным размером до 10 мм.

Все эти данные укладывались в картину метастатического ПКР ПЖ, однако похожие признаки могут наблюдаться при нейроэндокринных опухолях и очаговом хроническом панкреатите. Для верификации диагноза была выполнена тонкоигольная пункция этого образования. При цитологическом исследовании данных за наличие злокачественных клеток не выявлено. При гистологическом исследовании определялись мельчайшие комплексы эпителиальных структур с псевдокапиллярностью без достоверной ядерной и тканевой атипии. На этом основании

был установлен диагноз хронического очагового панкреатита, рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования, в ходе которого обнаружены мельчайшие комплексы эпителиоидных клеток с округлыми мелкими ядрами с минимальными проявлениями атипии и хорошо выраженными оптически пустыми цитоплазмами. Ядра этих клеток PAX8 диффузно позитивны, не экспрессируют Synaptophysin, Chromogranin A, Muc1 и Muc5AC, индекс пролиферации низкий (менее 10 %). Было получено заключение: метастаз ПКР в ПЖ.

Учитывая мультифокальное поражение, была выполнена позитронно-эмиссионная томография. Описано метаболически активное объемное образование с четкими неровными контурами, размерами 3,7 × 2,5 см. Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения проведен мультидисциплинарный общеонологический консилиум: с учетом признаков инвазии крупных сосудов, а также из-за множественного характера вторичных очагов в ПЖ, от проведения наиболее эффективной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования было принято решение воздержаться. Назначена лекарственная противоопухолевая терапия: Суинитиб по 50 мг 1–14 день цикл 21 день.

Больная получает лечение с 2019 г. по настоящее время. При контрольных исследованиях через год от начала противоопухолевой терапии отмечается положительная динамика в виде уменьшения гиповаскулярного образования на границе тела и хвоста ПЖ. Образования на уровне тела ПЖ и крючковидного отростка не визуализируются (рис. 2.). По данным позитронно-эмиссионной томографии имелось снижение метаболической активности образования SUV max с 2,64 до 1,48, а также уменьшение размеров опухоли до 2,3 × 1,4 см. Пациентка находится в удовлетворительном состоянии под наблюдением онколога. Таким образом, от проведения лекарственной терапии достигнут частичный ответ.

Обсуждение

Большинство случаев метастазов в ПЖ ПКР не имеют специфических клинических симптомов или специфических лабораторных маркеров. Клинические проявления представлены болью и дискомфортом в верхней половине живота и пояснице, вздутием живота, утомляемостью, потерей аппетита, похудением и другими неспецифическими симптомами. Иногда могут возникать желудочно-кишечные кровотечения и желтуха из-за поражения двенадцатиперстной кишки и общего желчного протока [13]. Панкреатит может возникать редко из-за обструкции протока

ПЖ [14]. В некоторых случаях заболевание протекает бессимптомно. Онкомаркеры, такие как раково-эмбриональный антиген и СА19–9, могут незначительно повышаться, но специфичность отсутствует [15]. В обзоре 236 случаев метастазов ПКР как одиночных, так и множественных, F. Sellner и соавт. (2006 г.) сообщили, что более одной трети пациентов имеют бессимптомное течение. Боли в животе и желудочно-кишечные кровотечения возникают у 20 % больных, тогда как механическая желтуха, панкреатит или диабет встречаются реже [9].

Метастазы в ПЖ обычно не представляют проблем в диагностике, поскольку они чаще развиваются на поздних стадиях проявления известного первичного злокачественного новообразования. Исключением является ПКР, который отличается метастазированием спустя долгое время после лечения первичной опухоли. Для диагностики метастазов ПКР в ПЖ используют ультразвуковое исследование, ЭндоУЗИ, КТ и МРТ. ЭндоУЗИ является очень чувствительным методом визуализации, позволяющим обнаружить небольшие изоэхогенные поражения, которые могут быть пропущены при КТ и МРТ. КТ и МРТ имеют преимущество при дифференциации первичных и вторичных метастатических опухолей [16].

Метастазы ПКР проявляются как гиперваскулярные новообразования в артериальную фазу, отражая жизнеспособную опухоль (иногда со сниженной или отсутствующей перфузией в центре крупных очагов, что представляет собой некроз) — признак, который также типичен для первичного ПКР [17]. Большинство очагов характеризуются размытыми контурами и неоднородной плотностью при КТ без усиления. Кистозно-некротическая ткань внутри очага гиподенсна по отношению к периферической зоне, эти изменения могут быть приняты за постнекротическую кисту [18, 19]. Динамическое контрастирование метастазов ПКР при КТ и МРТ схожи: как правило, это значительное усиление в артериальную фазу и снижение усиления в венозную [18, 19, 20]. Сдавление или обструкция общего желчного или главного панкреатического протоков при метастазах в ПЖ встречается нечасто [19, 20].

Протоковые аденокарциномы ПЖ обычно выглядят на КТ как изо или несколько гиподенсные массы, плохо накапливающие контраст из-за десмопластического состава, что позволяет их отличить от метастазов ПКР [21, 22]. Метастазы рака легких, желудка, ободочной кишки, как правило, также гиповаскулярны.

Нефункционалирующие эндокринные опухоли и метастазы ПКР в ПЖ трудно дифференцировать, поскольку нередко они имеют схожие

морфологические характеристики и контрастное усиление [22, 23, 30].

При диагностике поражений ПЖ в последнее время все чаще используется эндоУЗИ из-за более высокой чувствительности метода при ряде локализаций [24]. Тем не менее, нейроэндокринная опухоль при эндоУЗИ может иметь схожую картину с метастазами ПКР [25]. Окончательный диагноз ставится на основании иммуногистологического исследования, что было осуществлено у представленной больной.

Предоперационный дифференциальный диагноз между первичными опухолями ПЖ и вторичным новообразованием сложен, особенно при длительном безрецидивном периоде. Иммуногистохимическое исследование играет важную роль в данном процессе. ПКР обычно коэкспрессирует панцитокератин, виментин, ЕМА, CD10 и PAX-8 [26]. В случае метастатической хромофобной почечно-клеточной карциномы, особенно эозинофильного варианта, дифференциальный диагноз необходимо проводить с ацинарно-клеточной карциномой, эндокринной опухолью ПЖ и солидно-псевдопапиллярным новообразованием.

Терапией первой линии для ранее не получавших лечение пациентов с благоприятным или промежуточным прогнозом является сунитиниб или бевацизумаб + интерферон α , в то время как те, у кого лечение первой линии оказалось неэффективным, могут получить высокие дозы интерлейкина-2. Кроме того, пациентам с плохим прогнозом можно назначить темсиролимус в качестве терапии первой линии или сунитиниб в качестве терапии второй линии. Пациенты, ранее получавшие лечение цитокинами, могут получать сорафениб в качестве терапии первой линии или сунитиниб в качестве терапии второй линии [27].

Наиболее распространенный метод лечения метастазов ПЖ — хирургическая резекция. После хирургического лечения пятилетняя выживаемость варьируется от 29 % до 81 % [28]. Метастатический ПКР в целом имеет плохой прогноз, выживаемость этих пациентов может быть улучшена с помощью назначения таргетных препаратов, таких как иммунотерапия интерфероном после операции [29].

Выводы

В нашем наблюдении у пациентки, перенесшей 15 лет назад радикальную операцию по поводу ПКР, точный диагноз был установлен путем иммуногистохимического исследования материала, полученного с помощью прицельной тонкоигольной биопсии. Использование таких методов диагностики как ЭндоУЗИ, КТ,

МРТ с контрастированием, позволило с большой вероятностью предположить поражение ПЖ метастазами ПКР, однако картина динамического усиления при различных модальностях оказалась неоднозначной. При решении мультидисциплинарной комиссии о проведении химиотерапевтического лечения у неоперабельной больной с опухолевым поражением ПЖ решающее значение должно иметь иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование материала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2011;17(43):4747–4756. doi:10.3748/wjg.v17.i43.4747.
- Eidt S, Jergas M, Schmidt R, et al. Metastasis to the pancreas — an indication for pancreatic resection? *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(5):539–542. doi:10.1007/s00423-007-0148-7.
- Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, et al. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(4):338–342. doi:10.1097/COC.0b013e31829d1d09.
- Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, et al. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):1161–1168. doi:10.1245/s10434-007-9782-0.
- Chi TY, Sang XT, Mao YL, et al. [Diagnosis and treatment of pancreatic metastasis from renal cell carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2008;30(10):793–796.
- Shaun Kian Hong C, Khoon Leong C. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(6):598–602. doi:10.5858/arpa.2015-0135-RS.
- Hoshino Y, Shinozaki H, Kimura Y, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: a case report and literature review of the clinical and radiological characteristics. *World J Surg Oncol*. 2013;11:289. doi:10.1186/1477-7819-11-289.
- Wente MN, Kleeff J, Esposito I, et al. Renal cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas*. 2005;30(3):218–222. doi:10.1097/01.mpa.0000153337.58105.47.
- Sellner F, Tykalsky N, De Santis M, et al. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1): 75–85. doi:10.1245/ASO.2006.03.064.
- Wu C, Zhou Z, Ye X, et al. Synchronous renal cell carcinoma metastasis to the contralateral adrenal gland and pancreas: A case report with 7-year follow-up subsequent to surgical therapy. *Oncol Lett*. 2016;11(6):4144–4146. doi:10.3892/ol.2016.4510.
- Al Abdrabalnabi AA, AlQattan AS, Algarni S, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas, thyroid, & subcutaneous tissue 13 years after Radical nephrectomy:

- A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;60:183–185. doi:10.1016/j.ijscr.2019.05.031.
12. Wente MN, Kleeff J, Esposito I, et al. Renal cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas.* 2005;30(3):218–222. doi:10.1097/01.mpa.0000153337.58105.47.
 13. Gajendra S, Sachdev R, Mohapatra I, et al. Metastatic renal cell carcinoma: an unusual cause of bleeding pancreatic mass. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):ED15–17. doi:10.7860/JCDR/2015/14350.6519.
 14. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2011;17(43):4747–4756. doi:10.3748/wjg.v17.i43.4747.
 15. Vieira de Ribeiro AJ, Sandim V, Ornellas AA, et al. Differential proteome of clear-cell renal cell carcinoma (ccRCC) tissues. *Int Braz J Urol.* 2013;39(1):83–94. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.01.11.
 16. Fikatas P, Klein F, Andreou A. Long-term survival after surgical treatment of renal cell carcinoma metastasis within the pancreas. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4273–4278.
 17. Yoshinaga S, Suzuki H, Oda I, et al. Role of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of solid pancreatic masses. *Dig Endosc.* 2011;23(Suppl. 1):29–33. doi:10.1111/j.1443-1661.2011.01112.x.
 18. Wolf S, Obolonczyk L, Sworcak K, et al. Renal cell carcinoma metastases to the pancreas and the thyroid gland 19 years after the primary tumour. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(3):185–189. doi:10.5114/pg.2015.49000.
 19. Shi HY, Zhao XS, Miao F. Metastases to the pancreas: computed tomography imaging spectrum and clinical features: a retrospective study of 18 patients with 36 metastases. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(23):e913. doi:10.1097/MD.0000000000000913.
 20. Vincenzi M, Pasquotti G, Polverosi R, et al. Imaging of pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2014;14(1):5. doi:10.1186/1470-7330-14-5.
 21. Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(6):581–585. doi:10.4065/75.6.581.
 22. Palmowski M, Hacke N, Satz S, et al. Metastasis to the pancreas: characterization by morphology and contrast enhancement features on CT and MRI. *Pancreatol.* 2008;8(2):199–203. doi:10.1159/000128556.
 23. Yun HS, Min YW, Lee MJ, et al. Clinicoradiologic characteristics and outcomes of metastatic cancer to the pancreas and double primary pancreatic cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(2):182–188. doi:10.1016/j.clinre.2012.05.013.
 24. Pitman MB, Deshpande V. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the pancreas: a morphological and multimodal approach to the diagnosis of solid and cystic mass lesions. *Cytopathology.* 2007;18(6):331–347. doi:10.1111/j.1365-2303.2007.00457.x.
 25. El Hajj II, LeBlanc JK, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of pancreatic metastases: a large single-center experience. *Pancreas.* 2013;42(3):524–530. doi:10.1097/MPA.0b013e31826b3acf.
 26. Hoshino Y, Shinozaki H, Kimura Y, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: A case report and literature review of the clinical and radiological characteristics. *World J Surg Oncol.* 2013;11:289. doi:10.1186/1477-7819-11-289.
 27. Ballarin R, Spaggiari M, Cautero N, et al. Pancreatic metastases from renal cell carcinoma: the state of the art. *World J Gastroenterol.* 2011;17(43):4747–4756. doi:10.3748/wjg.v17.i43.4747.
 28. Strobel O, Hackert T, Hartwig W, et al. Survival data justifies resection for pancreatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3340–3349. doi:10.1245/s10434-009-0682-3.
 29. Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(3):283–289. doi:10.1097/CCO.0b013e32834479c0.

Поступила в редакцию 07.05.2022
 Прошла рецензирование 20.01.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*A.A. Perminova^{1,2}, N.Yu. Kokhanenko¹,
 M.D. Khanevich^{1,2}, A.E. Zinkovskaya³*

**Differential diagnosis of metastatic lesions
 in the pancreas in patients with renal cell
 carcinoma and focal chronic pancreatitis:
 a clinical observation**

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

²City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, the Russian Federation

³Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, the Russian Federation

Abstract. We present the case of a 62-year-old patient who developed a metastatic pancreatic lesion by renal cell carcinoma 15 years after undergoing radical right nephrectomy. The disease was diagnosed successfully using a non-surgical approach, specifically a fine-needle puncture biopsy was performed, followed by immunohistochemical analysis of the sample. This method verified the diagnosis and excluded focal chronic pancreatitis. The patient received antitumor drug therapy and responded well with a partial response.

Keywords: renal cell cancer; renal cell carcinoma; focal pancreatitis; pancreatic carcinoma; pancreatic head pseudocyst; immunohistochemical study

For citation: Perminova AA, Kokhanenko NYu, Khanevich MD, Zinkovskaya AE. Differential diagnosis of metastatic lesions in the pancreas in patients with renal cell carcinoma and focal chronic pancreatitis: a clinical observation. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):328–333. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-328-333

Сведения об авторах

**Перминова Алина Андреевна*, аспирант кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФБГОУ ВО СПбГПМУ; Врач-хирург 3-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>, al.perminova1907@yandex.ru.

Коханенко Николай Юрьевич, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФБГОУ ВО СПбГПМУ; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3507-6123>, kohanenko@list.ru.

Ханевич Михаил Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФБГОУ ВО СПбГПМУ, врач-хирург СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>, mdkhanevich@yandex.ru.

Зинковская Анна Евгеньевна, заведующая ЦАОП Всеволожского и Кировского районов Ленинградской области ГБУЗ ЛОКОД; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>, Drzinkovskaya@gmail.com.

**Perminova Alina Andreevna*, MD, Postgraduate student of the Department of Faculty Surgery named after Professor A. A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; Surgeon of the 3rd Surgical Department, City Mariinsky Hospital, 56 Litejnyj pr., St. Petersburg, 191014, Russia, E-mail: al.perminova1907@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>.

Kohanenko Nikolay Yuryevich, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor A. A. Rusanov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia, E-mail: kohanenko@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3507-6123>.

Khanevich Mikhail Dmitrievich, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; Surgeon, City Mariinsky Hospital, 56 Litejnyj pr., St. Petersburg, 191014, Russia, E-mail: mdkhanevich@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>.

Zinkovskaya Anna Yevgenyevna, Head of the Central Outpatient Oncology Clinic of Vsevolozhsk and Kirovsky Districts of Leningrad Region, Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary, E-mail: Drzinkovskaya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-9689>.



С.А. Чепурненко^{1,2}, Г.В. Шавкута¹, А.А. Демидова¹

Дилатационная кардиомиопатия как осложнение химиотерапии

¹ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
²ГБУ РО «РОКБ», г. Ростов-на-Дону

Введение. В статье приводится клинический случай развития дилатационной кардиомиопатии на фоне приема противоопухолевой терапии. Пациентка С., 41 года, обратилась на прием к кардиологу 02.12.21 г. с жалобами на одышку при ходьбе, отеки ног. Какой-либо связи с инфекционными заболеваниями и появлением одышки не отмечает. Перед этим проходила лечение в онкодиспансере с диагнозом рак яичника Т3сN1M1, стадия IV, метастазы в загрудинные и забрюшинные лимфоузлы. После 6 курсов неoadьювантной аутолимфохимиотерапии карбоплатином и паклитакселем выполнена полная циторедуктивная экстирпация матки с придатками, оменэктомия, холецистэктомия 11.04.2018 г. Затем было проведено 6 курсов адьювантной полихимиотерапии карбоплатином и паклитакселем.

Цель исследования. Выявить связь между развитием дилатационной кардиомиопатии у пациентки и проведенной химиотерапией.

Материал и методы. Эхокардиография, МРТ сердца с контрастным усилением.

Результаты. По данным эхокардиографии от 02.12.21 г., выявлена дилатация левого предсердия до 44 × 48 мм, правого желудочка — 26 мм, правого предсердия — 45 × 40 мм, левого желудочка. Конечный диастолический объем левого желудочка 255 мл, фракция выброса левого желудочка 25–28 %. По данным магнитно-резонансной томографии сердца, выявлено интрамуральное накопление и замедленное выведение контраста в межжелудочковой перегородке и в области её соединения со свободной стенкой правого желудочка, что свидетельствовало о повреждении миокарда. Через 3 мес. после терапии препаратами: метопролола сукцинат, сакубитрил/валсартан, ацетилсалициловая кислота, спиронолактон, торасемид, эмпаглифлозин, наряду с клиническим улучшением отмечается положительная динамика: уменьшение камер левого предсердия до 40 × 43 мм, правого желудочка — до 25 мм, правого предсердия — до 41 × 33 мм, конечного диастолического объема левого желудочка — до

190 мл, увеличение фракции выброса левого желудочка до 44–46 %.

Заключение. Таким образом, ключевым элементом для пациентов из группы высокого риска являются профилактические меры, направленные на предупреждение возможного кардиотоксического действия химиопрепаратов, а также поиск оптимальной терапии, направленной на устранение негативных последствий химиотерапии.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, химиотерапия, карбоплатин, паклитаксел

Для цитирования: Чепурненко С.А., Шавкута Г.В., Демидова А.А. Дилатационная кардиомиопатия как осложнение химиотерапии. Вопросы онкологии. 2023;69(2):334–341. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-334-341

Введение

Одним из серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии является кардиотоксичность, которая приводит к повреждению кардиомиоцитов, эндокарда и клапанов сердца, развитие дисфункции миокарда и/или сердечной недостаточности [1]. Кардиотоксичность определяется как снижение насосной функции сердца, характеризующееся уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10 % до уровня менее 53 % [2] при применении препаратов противоопухолевого действия и/или ионизирующего излучения, при отсутствии других причин, отрицательно влияющих на сократительную способность сердца [3]. Одним из исходов отрицательного влияния противоопухолевой терапии может быть дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), которая определяется дилатацией левого желудочка (ЛЖ) или бивентрикулярной дилатацией со систолической дисфункцией миокарда при отсутствии основного кардиологического заболевания [4]. Широко исследована токсичность антрациклинов [5], однако в отношении других химиотерапевтических средств, в частности карбоплатина и паклитаксела, поздние сердечные осложнения не очень

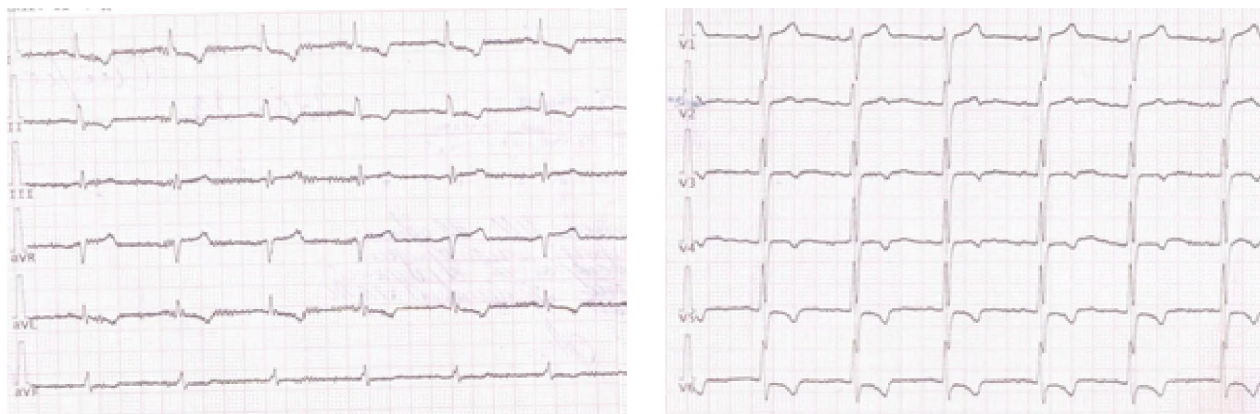


Рис. 1. ЭКГ. Синусовый ритм с ЧСС — 76 в мин. Нарушение процессов реполяризации по передне-перегородочной, верхушечной и боковой области. Гипертрофия ЛЖ с систолической перегрузкой ($v=25$ мм/с)

хорошо изучены и описаны. Поэтому считаем целесообразным представить клинический случай развития дилатационной кардиомиопатии в результате использования этих лекарственных средств.

Пациентка С., 41 года, обратилась на прием к кардиологу 2.12.21 г с жалобами на одышку при ходьбе, отеки ног, приливы жара во всем теле, осиплость голоса. Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) 250 м. Из анамнеза жизни: с 36 лет отмечала подъемы АД до 160/100 мм рт. ст. Периодически использовала каптоприл с целью его снижения. Регулярно за АД не следила, антигипертензивные препараты для контроля АД не принимала. Впервые онкологическое заболевание было выявлено в марте 2018 г. Оперирована в онкодиспансере по поводу рака яичника Т3сN1M1, стадия IV, метастазы в загрудинные и забрюшинные лимфоузлы. Клиническая группа III. Перед оперативным лечением, по данным ЭХОКС от 26.03.18 г., КДР — 54 мм,

КДО — 133 мл, ФВ — 56 %, ТМЖП — 13 мм, ТЗС — 12 мм, ЛП — 43 мм. Уплотнение стенок аорты. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1 степени. На ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС 70 в мин. Гипертрофия ЛЖ. Выполнена неоадьювантная аутолимфохимиотерапия (НАЛХТ) карбоплатином (AUC 6 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса) и паклитакселом (175 мг/м² в/в 3 часа в 1-й день 21-дневного курса). 11.04.2018 г. была выполнена полная циторедуктивная экстирпация матки с придатками, оменэктомия, холецистэктомия. Затем с 11 мая 2018 г. проведено 6 курсов адьювантной полихимиотерапии карбоплатином (AUC 5 в/в 1 час в 1-й день 21-дневного курса) и паклитакселем (175 мг/м² в/в 3 часа в 1-й день 21-дневного курса). В процессе проведения химиотерапии пациентке выполнялась электрокардиограмма с целью исключения возможных осложнений.

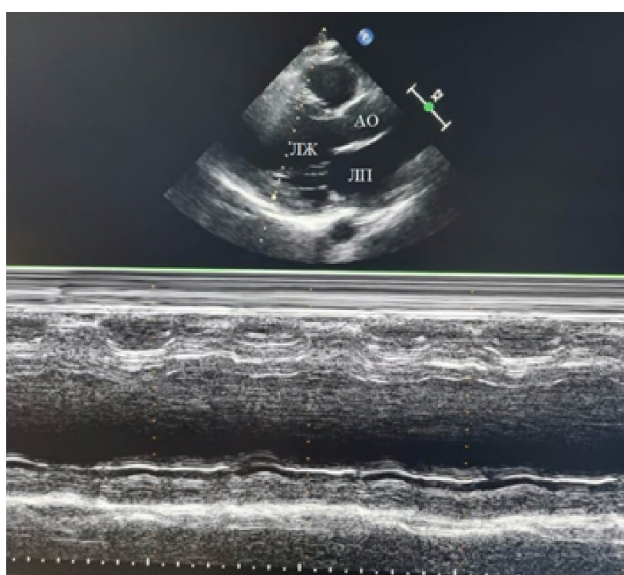


Рис. 2. Эхокардиоскопия до лечения. Парастеральная позиция. Срез на уровне папиллярных мышц по длинной оси. Дилатация левого желудочка и левого предсердия. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, АО — аорта

Из анамнеза заболевания: отмечает постепенное нарастание одышки, которому значения не придавала, ухудшение состояния в виде усиления одышки и появления отеков голеней и стоп с августа 2021 г. В связи с ухудшением состояния обратилась на прием в онкодиспансер 13.09.21 г. Какой-либо связи с инфекционными заболеваниями и появлением одышки не отмечает. Страдает хроническим бронхитом. На визите в онкодиспансер, по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки от 13.09.21 г., картина хронического бронхита. Лимфаденопатия лимфатических узлов средостения. Расширение камер сердца. Онкомаркеры СА-125 8,96 Ед/мл (≤ 35 Ед/мл); НЕ-4 61,6 пмоль/л. (до 40 лет — < 70 пмоль/л, 40–50 лет — < 100 пмоль/л, в постменопаузе — < 120 пмоль/л). На момент обращения к онкологу химиотерапию не получала. В связи с ухудшением состояния и расширением камер сердца, направлена на консультацию кардиолога

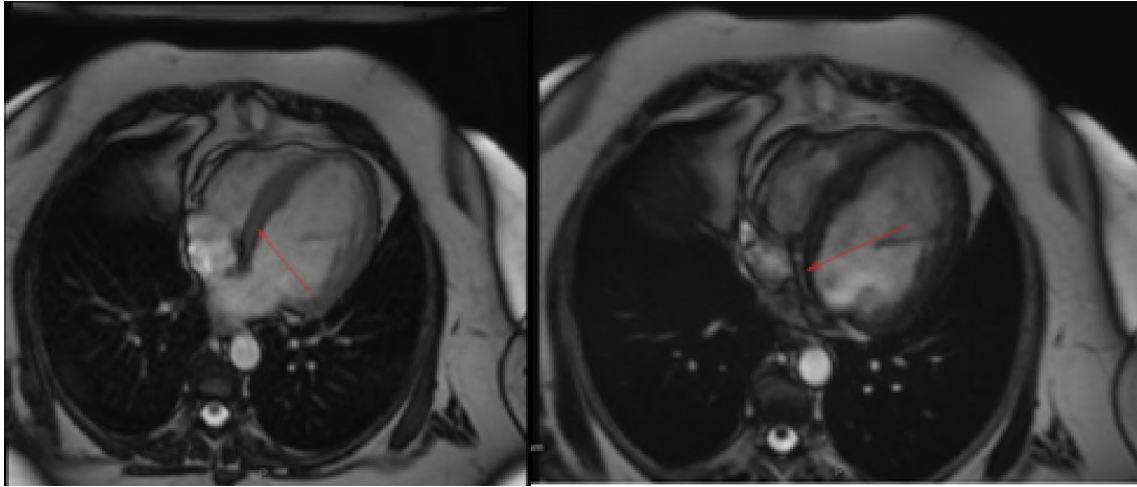


Рис. 3. МРТ сердца с контрастированием. Интрамуральное накопление и замедленное выведение контраста на отсроченных 2D MDE сериях в МЖП и в области соединения МЖП со свободной стенкой ПЖ

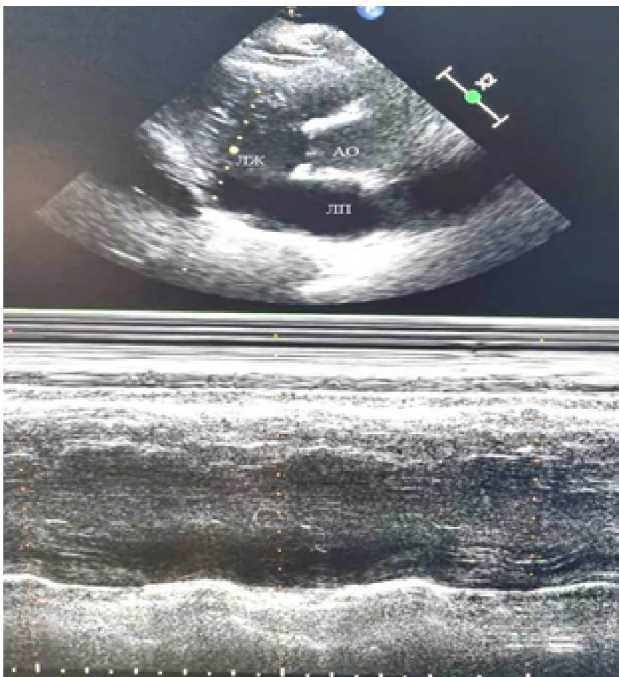


Рис. 4. ЭХОКС после лечения. Парастеральная позиция. Срез на уровне папиллярных мышц по короткой оси. Уменьшение размеров левого желудочка и левого предсердия. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, АО — аорта

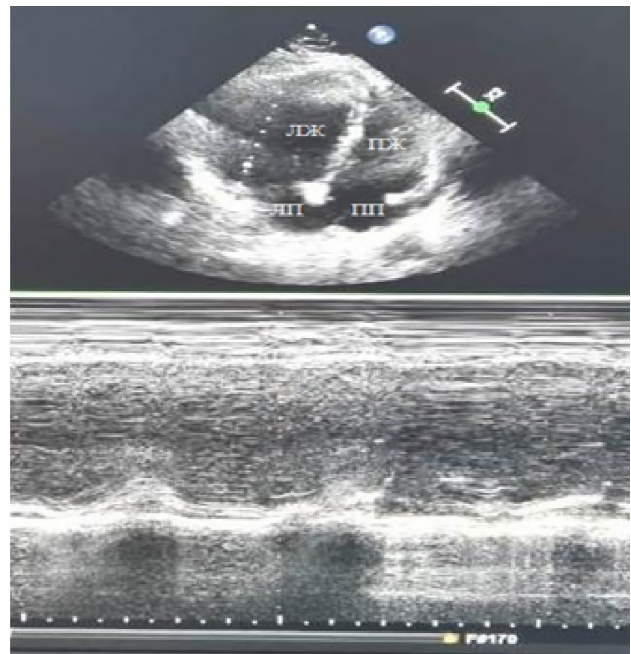


Рис. 5. ЭХОКС после лечения. Расположение сердца в 4-х камерной позиции. ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек

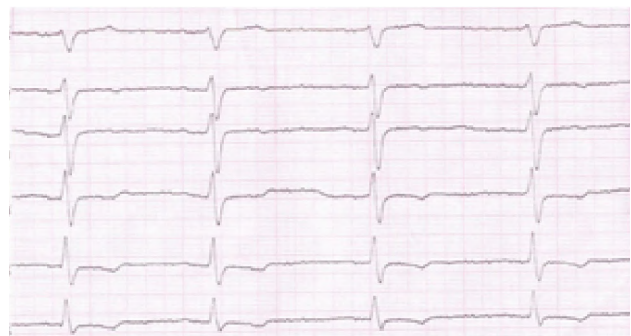


Рис. 6. ЭКГ. Синусовый ритм. Нарушение процессов реполяризации передне-перегородочной, верхушечной и боковой области ($v = 50$ мм/с)

по месту жительства. С 30.09 по 11.10.22 г. находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении по м/ж с диагнозом Дилатационная кардиомиопатия. НМК 2 ст. НТК 1–2 ст. ХСН 2б ФК 3. По данным рентгенограммы органов грудной клетки от 01.10.21 г., легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочной рисунок усилен. Корни легких умеренно расширены. Синусы свободны. Тень сердца увеличена в поперечнике. По результатам лабораторных исследований от 30.09.21 г. ОАК: гемоглобин — 119 г/л, эритроцитов — $3,75 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов — $7,5 \times 10^9/л$, СОЭ — 10 мм/ч, палочкоядерных — 4 %, сегментоядерных — 68 %, лимфоциты — 25 %, моноцитов — 3 %, тропониновый тест отрицательный, АСТ — 21 ед/л, АЛТ — 22 ед/л, общий билирубин — 15,5 мкмоль/л, холестерин — 4,6 ммоль/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, креатинин — 88 мкмоль/л, общий белок — 69 г/л. Затем лечилась и наблюдалась у кардиолога в поликлинике по месту жительства. В связи с отсутствием эффекта от терапии, направлена на консультацию кардиолога областной клинической больницы. Пациентка прибыла на консультацию 02.12.21 г.

По данным объективного осмотра: рост — 159 см, вес — 80 кг, индекс массы тела — $31,54 \text{ кг}/\text{м}^2$, окружность талии — 102 см, окружность бедер — 107 см. Общее состояние — удовлетворительное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 90 в мин. Артериальное давление (АД) — 132/82 мм рт. ст. Послеоперационный рубец по средней линии живота — 30 см, спокоен. Печень не увеличена. Отёков нет. В остальном без особенностей.

По результатам инструментальных исследований на электрокардиограмме (ЭКГ) от 02.12.21 г., ритм синусовый с ЧСС — 76 в мин. Нарушение процессов реполяризации по передне-перегородочной, верхушечной и боковой области. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с систолической перегрузкой (рис. 1). В данном случае имела место перегрузка объемом (по данным ЭХОКС КДО ЛЖ 255 мл), а не давлением, как при гипертонической болезни.

По данным ЭХОКС от 02.12.2021 г., размеры левого предсердия (ЛП) — 44×48 мм, правого желудочка (ПЖ) — 26 мм, правого предсердия (ПП) — 45×40 мм (рис. 2). Митральный клапан (МК): створки неравномерно уплотнены, утолщены. Регургитация на МК — 1,5+2+. Систолическая функция ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) — 82 мм, КДО — 255 мл, конечный систолический объем (КСО) — 190 мл, ФВ — 25–28 %. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу — 12 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу — 13 мм. Е/А — 1,8 ед.

Заключение

Недостаточность МК 1–2 степени. Диффузный гипокинез миокарда ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ, сферичный ЛЖ, дилатация ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ снижена. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 тип. Выпота в средостении, плевральных полостях нет. Таким образом, по данным ЭХОКС, обращает внимание выраженная дилатация ЛЖ, снижение ФВ, относительная недостаточность МК на фоне дилатации ЛЖ.

По данным СКТ коронароангиографии от 13.12.2021 г., коронарные артерии и их ветви без гемодинамически значимых стенозов.

В связи с наличием ДКМП, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием для выявления очагов накопления контраста в миокарде. По данным МРТ сердца от 15.12.2021 г. по программе SE, Double-IR, Triple-IR и FIESTA в режиме динамического (кино) сканирования, по короткой и длинной оси сердца, с внутривенным контрастированием (гадопентетовой кислотой 30,0), в раннюю и отсроченную фазы на 2D MDE (рис. 3). Выявлено увеличение размеров сердца. При исследовании по программе динамического (кино) сканирования отмечается диффузный гипокинез стенок ЛЖ. Функциональные параметры ЛЖ: ФВ (EP) = 14 %, КДО (ЕСМ) = 168 мл. КСО (ЕЗ) = 45 мл. УО (SV) = 23 мл. Отмечается интрамуральное накопление и замедленное выведение контраста на отсроченных 2D MDE сериях в МЖП и в области соединения МЖП со свободной стенкой ПЖ, что свидетельствует о повреждении миокарда. Камеры сердца размерами: ЛП — 53×54 мм, ЛЖ — $101 \times 82,5 \times 63$ мм; ПП — 45×40 мм; ПЖ — $82 \times 41 \times 91$ мм.

По результатам лабораторных исследований, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови без особенностей.

Пациентке установлен следующий диагноз основной: С56 Рак яичников Т3сN1M1, стадия IV, метастазы в загрудинных и забрюшинных лимфоузлах. Состояние после 6 курсов НАЛХТ, операции полной циторедуктивной экстирпации матки с придатками, оментэктомии, холецистэктомии (11.04.18 г.), 6-ти курсов адьювантной паллиативной химиотерапии (АПХТ), клиническая группа III.

Осложнение основного: вторичная ДКМП ХСН с низкой ФВ 14 % ФК 3 (NYHA).

Конкурирующее: Гипертоническая болезнь II стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений высокий, целевой уровень АД — ниже 130/80 мм рт. ст. Рекомендовано лечение: метопролол сукцинат — 50 мг \times 1 р., сакубитрил/

валсартан — 50 мг × 2 р. с увеличением дозы под контролем АД до целевой 200 мг × 2 р., ацетилсалициловая кислота — кишечнорастворимая форма — 100 мг × 1 р., спиронолактон — 100 мг × 1 р. утром в течение 1 мес., затем — 50 мг × 1 р. утром или эплеренон — 50 мг × 1 р. утром постоянно под контролем креатинина и калия, торасемид — 10 мг, эмпаглифлозин — 10 мг × 1 р. утром.

Пациентка прибыла на повторный визит 23.03.22 г. Принимала выше назначенное лечение, достигнутая максимально переносимая доза сакубитрил/валсартана составила 100 мг × 2 р. Отмечает улучшение состояния, уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. ТШХ составил 380 м.

По данным объективного осмотра: АД — 115/86 мм рт. ст., ЧСС — 95 в мин. ЭКГ от 23.03.22 г. без динамики. По данным ЭХОКС от 23.03.22 г., отмечается положительная динамика, уменьшение КДР ЛЖ до 65 мм, КДО ЛЖ — до 190 мл, ЛП — до 40 × 43 мм, ПЖ — до 25 мм, ПП — до 41 × 33 мм, увеличение ФВ ЛЖ — до 44–46 % (рис. 4, 5).

Очередной визит состоялся 21.10.22 г. В ходе выше назначенного лечения, достигнута максимально переносимая доза сакубитрил/валсартана 100 мг × 2 р. Пациентка отмечает улучшение состояния, уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. ТШХ составил 480 м.

По данным объективного осмотра: АД — 125/76 мм рт. ст., ЧСС — 85 в мин. На ЭКГ от 18.10.22 г. (рис. 6): синусовый ритм, нарушение процессов реполяризации передне-перегородочной, верхушечной и боковой области. В динамике отмечается уменьшение перегрузки левого желудочка.

По данным ЭХОКС от 21.10.22 г., отмечается положительная динамика, уменьшение КДР ЛЖ до 53 мм, КДО ЛЖ — до 133 мл, объемы ЛП, ПЖ и ПП без динамики, увеличение ФВ ЛЖ — до 54 %. Таким образом, в результате терапии удалось вернуть показатели кардиогемодинамики к состоянию до лечения в онкодиспансере и улучшить состояние пациентки.

Дифференциальная диагностика. Наиболее частым нежелательным явлением со стороны сердечно-сосудистой системы при применении паклитаксела является ишемия миокарда. У пациентки имели место на ЭКГ Депрессия ST-T и отрицательный T в I, avl, v5-v6, а также отрицательные T в v3-v4, что можно было трактовать как коронарную недостаточность в передне-перегородочной и боковой стенках левого желудочка. Однако в клинической картине на момент обращения к кардиологу доминирующей жалобой была одышка, болевой синдром

отсутствовал. В случае коронарной патологии развивается клиническая картина с преобладающим болевым синдромом. При этом существует параллелизм между тяжестью боли и степенью сердечной недостаточности. В данном случае степень недостаточности кровообращения превалировала, а болевой синдром отсутствовал. Обращало внимание отсутствие повышения кардиоспецифических ферментов при госпитализации в стационар в момент наиболее выраженной декомпенсации и отрицательный тропониновый тест. Выполненная в дальнейшем СКТ коронарография позволила полностью отвергнуть версию о поражении коронарных артерий.

Дебютировать клиникой хронической недостаточности может инфекционный миокардит. В этом случае появление симптомов недостаточности кровообращения обычно наблюдается после желудочно-кишечной или респираторной инфекции.

На ЭКГ или холтеровском мониторинге выявляются атриовентрикулярная блокада различной степени и блокады ножек пучка Гиса и/или желудочковые нарушения ритма. В описанном случае связи с предшествующей инфекцией, а также каких-либо нарушений ритма и проводимости не наблюдалось.

Наиболее информативным способом неинвазивной визуализации участков воспаления, некроза и повреждения в миокарде является МРТ сердца с контрастным усилением. Выявлено интрамуральное накопление и замедленное выведение контраста на отсроченных 2D MDE сериях в МЖП и в области соединения МЖП со свободной стенкой ПЖ. Таким образом, выявлено 2 критерия Лейк-Луиз (Lake-Louise Criteria), позволяющих идентифицировать миокардит. Отсроченное сканирование дает возможность визуализировать участки с необратимо нарушенным гематомиокардиальным барьером. В случае отсроченного накопления контраста в местах с трансмуральным отеком поражение миокарда соответствует инфаркту миокарда. Кроме того, при инфаркте миокарда зоны повреждения зависят от бассейнового характера кровоснабжения. Дифференцировать токсическое повреждение миокарда от вирусного, по данным МРТ сердца, не представляется возможным.

Обсуждение

Как видно из представленного случая, одной из возможных причин развития дилатационной кардиомиопатии могло быть использование препаратов для лечения онкологического процесса. Наличие у пациентки гипертонической болезни, приведшей к появлению гипертрофии ЛЖ и нерегулярное использование антигипертензивных

препаратов с целью медикаментозного контроля АД, могло послужить одним из факторов, способствующих развитию осложнений в результате химиотерапии. Стратегии профилактики и лечения кардиотоксичности особенно важны для обеспечения оптимальной терапии рака при одновременной защите здоровья сердечно-сосудистой системы и, таким образом, для улучшения как кардиологических, так и онкологических исходов. На сегодняшний день лидерами кардиотоксичности являются антрациклины и фторурацил, которые вызывают кардиомиопатию и ишемию миокарда [6]. В основе миокардиального поражения лежит воздействие препаратов не только на топоизомеразу 2a (Top2a), расположенную в пролиферирующих опухолевых клетках, но и на топоизомеразу 2b (Top2b), находящуюся в кардиомиоцитах. При этом согласно рекомендациям ESMO 2012 г. (Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)), существует не только острая кардиотоксичность, но и поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая. Этот вариант кардиотоксичности развивается через 1 год и более после завершения химиотерапии в 1,6–5,0 % случаев. В нашем случае с учетом того, что пациентка длительное время не получала химиопрепараты, вероятно имела место поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая кардиотоксичность.

В то же время описания сердечных событий, связанных с использованием карбоплатина, встречаются редко. В литературе представлено шесть случаев кардиотоксичности, связанной с карбоплатином: возникновение вазоспастической стенокардии [7], сильной боли в груди и признаков левожелудочковой сердечной недостаточности [8], развитие острого инфаркта миокарда [9], аритмии, гипотензии и симптомов застойной сердечной недостаточности [10], нестабильной стенокардии [11]. Также приводится случай развития сердечной недостаточности у пациента без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе после завершения шести циклов химиотерапии карбоплатином [12]. Среди ограниченных данных, касающихся механизмов токсичности, Cheng и соавт. сообщили о связи апоптоза культуры крысиных кардиомиоцитов с воздействием карбоплатина через митохондриальный путь, который вызывает усиление окислительного стресса [13].

До настоящего времени в доступной литературе не представлены результаты исследований, оценивающие развитие сердечно-сосудистых событий, связанные с карбоплатином. Поэтому точно ответить на вопрос, могут ли препараты данной группы привести к развитию дилатационной кардиомиопатии, можно только после проведения крупного ретроспективного исследова-

ния для оценки распространенности этих побочных эффектов с целью разработки алгоритмов помощи врачам в наблюдении за пациентами из группы риска.

Кроме карбоплатина пациентка получала и паклитаксел. Частота различных проявлений стабильной и нестабильной ишемии миокарда, ассоциированной с введением паклитаксела, включая ИМ и смерть, составляет от 0,2 до 4 % [14]. В качестве ключевого механизма вазотоксичности рассматривается спазм коронарных артерий [15]. Другим проявлением кардиотоксичности являются нарушения сердечного ритма и проводимости, включающие брадикардию, атриоventрикулярную блокаду, предсердные или желудочковые аритмии [16]. Паклитаксел обладает значительными антиангиогенными свойствами, вызывая ухудшение эндотелиальной функции: замедляет миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, оказывает протромботический эффект [17]. Также известно, что паклитаксел способен вызывать нарушение электромеханических и эластических свойств кардиомиоцитов [18].

Примечательно, что все случаи описаны ранее онкологами, которые регистрируют эти явления либо в момент введения препарата, либо немного позже. В данном примере токсический эффект был обнаружен кардиологом как вероятный результат отдаленного токсического действия карбоплатина и паклитаксела. Своевременное назначение терапии ХСН позволило уменьшить осложнения химиотерапии и улучшить состояние пациентки.

Заключение

Таким образом, ключевым элементом для пациентов из группы высокого риска являются профилактические меры, направленные на предупреждение возможного кардиотоксического действия химиопрепаратов, а также поиск оптимальной терапии, направленной на устранение негативных последствий химиотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антраци-

- клинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017;57(4S):31–37 [Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. *Kardiologija*. 2017;57(4S):31–37 (In Russ.)]. doi:10.18087/cardio.2417.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
 3. Дундуа Д.П., Стаферов А.В., Сорокин А.В., Кедрова А.Г. Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему. *Клиническая практика*. 2016;7(4): 41-48 [Doundoua DP, Staferov AV, Sorokin AV, Kedrova AG Cardiooncology: chemotherapy drugs and radiation therapy impact on cardiovascular system. *Journal of Clinical Practice*. 2016;7(4):41-48 (in Russ.)]. doi:10.17816/clinpract7441-48.
 4. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):35-47 [Vaykhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the proble. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):35-47 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
 5. Русанов М.О., Когония Л.М., Шикина В.Е. Кардиотоксичность антрациклинов и таргетной aNTU-HER2/неу-терапии при лечении онкологических больных. *MD-Onco*. 2022;2(2):63-67 [Rusanov MO, Kogoniya LM, Shikina VE Cardiotoxicity of anthracyclines and targeted anti-HER2/neu therapy in treatment of oncological patients. *MD-Onco*. 2022;2(2):63-67 (In Russ.)]. doi:10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67.
 6. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):898-906. doi:10.1002/ejhf.1049.
 7. Yano S, Shimada K. Vasospastic angina after chemotherapy with carboplatin and etoposide in a patient with lung cancer. *Jpn Circ J*. 1996;60:185–188. doi:10.1253/jcj.60.185.
 8. Gómez M, Villuendas R, Serés L, et al. Cardiac toxicity by carboplatin. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(11):436. doi:10.1016/s0025-7753(03)73978-5.
 9. Naitoh N, Funazaki T, Watanabe S, et al. Acute myocardial infarction induced by lung cancer chemotherapy after radiation of left lung. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005;32(2):265–267.
 10. Sakai T, Yoshikawa K, Nosaka S, et al. A case report of cardiac failure caused by the new anti-neoplastic agent carboplatin. *Masui*. 1993;42:756–760.
 11. Khan S, Chen CL, Brady MS, et al. Unstable angina associated with cisplatin and carboplatin in a patient with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):163–164. doi:10.1200/JCO.2011.38.7852.
 12. Tiong FL, Cornillet L, Houede N. Cardiac failure caused by the association of carboplatin and gemcitabine chemotherapy in a patient with metastatic urothelial cancer: a case report. *J Clin Case Rep*. 2015;5:12. doi:10.4172/2165-7920.1000670.
 13. Cheng CF, Juan SH, Chen JJ, et al. Pravastatin attenuates carboplatin-induced cardiotoxicity via inhibition of oxidative stress associated apoptosis. *Apoptosis* 2008;13:883–894. doi:10.1007/s10495-008-0214-9.
 14. Schrader C, Keussen C, Bewig B, et al. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with Paclitaxel (Taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. *Eur J Med Res*. 2005;10(11):498-501.
 15. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(1):6-79 [Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;(1):6-79 (in Russ.)]. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
 16. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):145–54 [Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, VasyukYuA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):145–54 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
 17. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):852–62. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.023.
 18. Ватутин Н.Т., Скланная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). *Российский онкологический журнал*. 2017;22(6):345–350 [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El-Khatib MA, Taradin GG. Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis, classification (part I). *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(6):345–350 (in Russ.)]. doi:10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350.

Поступила в редакцию 09.09.2022

Прошла рецензирование 20.12.2022

Принята в печать 16.02.2023

S.A. Chepurnenko^{1,2}, G.V. Shavkuta¹, A.A. Demidova¹

Dilated cardiomyopathy as a complication of chemotherapy

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, the Russian Federation

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Introduction. The article describes a clinical case of the development of dilated cardiomyopathy against the background of receiving antitumor therapy. Patient S, a 41-year-old female, presented to a cardiologist on 02.12.21 with complaints of shortness of breath when walking and swelling of the legs. She did not report any connection with infectious diseases or the appearance of shortness of breath. Prior to this, she underwent treatment at an oncology clinic with a

diagnosis of stage IV ovarian cancer (T3cN1M1) with metastases in the mediastinal and retroperitoneal lymph nodes. After 6 courses of neoadjuvant autolympochemotherapy with carboplatin and paclitaxel, on 11.04.2018 a complete cytoreductive surgery was performed, including hysterectomy with appendages, omentectomy, and cholecystectomy, followed by 6 courses of adjuvant polychemotherapy with carboplatin and paclitaxel.

Aim. To investigate the relationship between the development of dilated cardiomyopathy in the patient and chemotherapy.

Materials and methods. Echocardiography, contrast-enhanced cardiac MRI.

Results. Echocardiography performed on 02.12.21 revealed dilation of the left atrium up to 44×48 mm, right ventricle 26 mm, right atrium 45×40 mm, and left ventricle with a left ventricular end-diastolic volume of 255 ml and a left ventricular ejection fraction of 25–28 %. Cardiac MRI showed intramural contrast accumulation and delayed washout in the interventricular septum and the area of its connection with the

free wall of the right ventricle, indicating myocardial damage. After three months of treatment with metoprolol succinate, sacubitril/valsartan, acetylsalicylic acid, spironolactone, torasemide, and empagliflozin, the patient showed clinical improvement and positive dynamics, including a decrease in the size of the left atrium to 40×43 mm, right ventricle to 25 mm, right atrium to 41×33 mm, and left ventricular end-diastolic volume to 190 ml, and an increase in the left ventricular ejection fraction to 44–46 %.

Conclusion. The key element for high-risk patients is the implementation of preventive measures to prevent possible cardiotoxic effects of chemotherapy drugs and the search for optimal therapy aimed at eliminating the negative consequences of chemotherapy.

Keywords: dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, chemotherapy, carboplatin, paclitaxel

For citation: Chepurnenko SA, Shavkuta GV, Demidova AA. Dilated cardiomyopathy as a complication of chemotherapy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):334–341. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-334-341

Сведения об авторах

Чепурненко Светлана Анатольевна, д-р. мед. наук, доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, врач-кардиолог ГБУ РО «РОКБ»; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский д. 29; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>, ch.svet2013@yandex.ru.

Шавкута Галина Владимировна, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский д. 29; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>, ovp@rostgmu.ru.

Демидова Анна Александровна, лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский д. 29; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0619-7775>, ramm.fan@mail.ru.

Chepurnenko Svetlana Anatolyevna, MD, DSc (Med.) Assoc. Prof. of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in Geriatrics and Physiotherapy), Rostov State Medical University; Cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital; 29 Nahichevanskii lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, email: ch.svet2013@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-4699>.

Shavkuta Galina Vladimirovna, MD, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of General Medical Practice (family medicine) (with courses in Geriatrics and Physiotherapy) of Rostov State Medical University; 29 Nahichevanskii lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, email: ovp@rostgmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>.

Demidova Anna Aleksandrovna, Laboratory assistant at the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in Geriatrics and Physiotherapy), Rostov State Medical University; 29 Nahichevanskii lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, email: ramm.fan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0619-7775>.



Е.В. Бахидзе¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, А.М. Беляев^{1,2}, И.В. Берлев^{1,2}

Я.В. Бохман и его школа. К 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога XX столетия, профессора Я.В. Бохмана

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья посвящена 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога профессора Я.В. Бохмана. Приводится обзор научных монографий и статей, демонстрирующий выдающийся вклад Я.В. Бохмана в развитие не только отечественной, но и мировой онкогинекологии. В историческом развитии изложены основные направления научной деятельности отделения онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова от прошлого до настоящего времени, а также перспективы будущих исследований.

Ключевые слова: онкогинекология; школа онкогинекологии; рак матки; рак эндометрия; рак шейки матки; рак яичников

Для цитирования: Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Берлев И.В. Бохман Я.В. и его школа. К 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога XX столетия, профессора Я.В. Бохмана. Вопросы онкологии. 2023;69(2):342–352. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-342-352

«Наука должна быть самым возвышенным воплощением отечества, ибо из всех народов первым будет всегда тот, который опередит другие в области мысли и умственной деятельности.»

Луи Пастер

5 января 2023 г. исполнилось 90 лет со дня рождения профессора Яна Владимировича Бохмана. Этот талантливый врач и ученый благодаря своей деятельности во многом опередил других в области онкогинекологии, выведя отечественную онкогинекологию на мировой уровень.

После окончания Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1956 г. Ян Владимирович Бохман четыре года работал акушер-гинекологом в Красносельской районной больнице Ленинградской области, а в 1960 г. поступил в аспирантуру НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, с которым на протяжении 36 лет был связан весь его дальнейший творческий путь от аспи-



Доктор медицинских наук, профессор Ян Владимирович Бохман (1933–1996)

ранта до профессора, руководителя онкогинекологическим отделением. В 1963 г. Я.В. Бохман защитил кандидатскую диссертацию на тему «Рецидивы и метастазы рака матки», посвященную закономерностям местного распространения и лимфогенного метастазирования рака шейки и тела матки. Результаты, полученные в этих исследованиях, позволили Я.В. Бохману обосновать целесообразность комбинированного лечения больных раком шейки матки (РШМ) II–III стадий при выявленных метастазах в лимфатических узлах в связи с относительной резистентностью последних к облучению [1]. Так хирургическое направление в онкогинекологии получило новый виток развития. Позже иссле-

дования вошли в монографию «Метастазы рака матки», опубликованную в 1976 г. [2]. Эта книга стала настольным пособием для многих поколений онкогинекологов, и в настоящее время является раритетной. Я.В. Бохман не только обосновал показания к комбинированному лечению рака шейки матки, но и детально описал радикальную гистерэктомию, сочетающую в себе мировой опыт этой операции [3].

Развивая хирургическое направление в онкогинекологии, Я.В. Бохман предложил оригинальную методику модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками при раке тела матки [4]. Позже под руководством Я.В. Бохмана были разработаны показания к трем видам операции при раке тела матки: простой экстирпации матки с придатками, операции Вертгейма (классической расширенной экстирпации матки с придатками) и модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками, разработанной в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Я.В. Бохманом [5].

В хирургической практике Я.В. Бохман следовал фундаментальным положениям хирургической онкологии, разработанным ее основоположниками, касающимся принципов футлярности и анатомической зональности. «Несоблюдение этого принципа у больных раком вульвы приводит к высокой частоте местных и регионарных рецидивов» [6]. Исходя из этого принципа, Ян Владимирович предложил выполнять у больных раком вульвы модифицированную расширенную двухбригадную операцию [7].

Я.В. Бохман был выдающимся исследователем, обосновавшим фундаментальные концепции в онкогинекологии. Так, на основе клинико-морфологических сопоставлений и эндокринно-метаболических исследований, проводимых в лаборатории эндокринологии, возглавляемой в те годы выдающимся эндокринологом профессором В.М. Дильманом, были сформулированы положения о двух патогенетических вариантах рака эндометрия (РЭ). Фундаментальная часть этих исследований была выполнена учеными эндокринологами Л.М. Берштейном и А.С. Вишневым. Совместные исследования, проводимые в онкогинекологическом отделении и лаборатории эндокринологии, установили, что больным первым патогенетическим вариантом РЭ свойственны ожирение, высокий эстрогенный фон в пре- и постменопаузе, базальная и реактивная гиперинсулинемия, склонность к развитию высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия с высоким содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона в опухолевой ткани [1, 9, 10]. Больным вторым патогенетическим вариантом РЭ эти закономерности были не свойственны или выражены крайне незначи-

тельно [11]. Так, была создана концепция о двух патогенетических вариантах РЭ, которая легла в основу докторской диссертации Я.В. Бохмана «Клинические и патогенетические обоснования рационального лечения больных раком тела матки», защищенная в 1971 г. В 1972 г. выходит монография «Рак тела матки» [12].

В 1983 г. концепция о двух патогенетических вариантах РЭ была опубликована в журнале «Gynecologic Oncology» [13]. Вклад этих разработок в мировую онкогинекологическую науку был настолько велик, что концепция о двух патогенетических типах РЭ ассоциируется в мировом научном сообществе с именем Я.В. Бохмана [14–15].

Именно Я.В. Бохман впервые установил принципиальную возможность излечения высококодифференцированного РЭ с помощью одной только гормонотерапии. В 1985 г. в Нью-Йорке в журнале «Gynecologic Oncology» была опубликована статья, в которой изложен первый опыт применения самостоятельной гормонотерапии у больных РЭ [17]. Эти идеи были изложены в ряде монографий: «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия», 1979; «Гормонотерапия рака эндометрия», 1992; «Онкологические аспекты ановуляции», 1980; «Functional oncogynecology», 1992; и других публикациях [18–23]. Позднее идеи органосохраняющего лечения получили развитие в исследованиях учеников Яна Владимировича [24–26].

Под руководством Я.В. Бохмана в плане профилактики гинекологического рака был выполнен цикл исследований, посвященный онкологическим аспектам таких гинекологических заболеваний как ановуляция, синдром склерокистозных яичников, миомы матки. Дальнейшее развитие этого направления позволило создать концепцию о патогенетических факторах риска развития гормонозависимых опухолей, на основе которой была разработана методика проведения селективного скрининга с целью раннего выявления солитарных и первично-множественных гормонозависимых новообразований у женщин путем формирования в женской популяции «групп высокого риска» развития опухолей [27]. Эти исследования легли в основу следующей концепции: полинеоплазии в органах репродуктивной системы — о существовании двух групп первично-множественных опухолей, имеющих различный патогенез: гормонозависимых и вирусозависимых [28]. При этом было установлено, что общими факторами риска развития гормонозависимых опухолей органов репродуктивной системы (тела матки и молочной железы) является выраженная хроническая гиперэстрогения и нарушения жируглеводного обмена, а вирусозависимых (шейки матки, вла-

галища и вульвы) — факторы, связанные с заболеваниями, передающимися половым путем и особенностями сексуального поведения.

В клинике Я.В. Бохмана были проведены исследования по уникальной проблеме онкогинекологии — проблеме сочетания злокачественных опухолей и беременности, которые легли в основу целого цикла публикаций [29–33]. В этих исследованиях решался комплекс акушерских, онкологических и этических проблем: оказывает ли беременность влияние на возникновение злокачественных опухолей, влияет ли беременность на клиническое течение и прогноз онкологических заболеваний, влияют ли злокачественные опухоли на течение беременности, какова рациональная тактика ведения беременности и лечения опухоли. Позже эти следования продолжали ученики Я.В. Бохмана [34, 35].

Ни одна локализация гинекологического рака не осталась без исследовательского внимания Я.В. Бохмана. Это касается и исследований по проблеме неэпителиальных опухолей матки, по которой в клинике был выполнен цикл клинико-морфологических исследований и опубликованы две монографии: «Саркомы женских гениталий» и «Саркомы матки» [36, 37].

Большое значение для отечественной онкогинекологии имеют широкие монографические обобщения Я.В. Бохмана по различным проблемам новообразований женских половых органов. Я.В. Бохман опубликовал 340 статей, 17 монографий, в т. ч. цикл лекций и руководств: «Лекции по онкогинекологии» (1985), «Руководство по онкогинекологии» (1989), и совместно с коллективом сотрудников отделения «Клиническая онкология для семейного врача» (1995) [38, 39, 40]. Монографии «Клиника и лечение рака шейки матки» (1976), «Метастазы рака матки» (1976) и «Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия» (1979) в 1981 г. удостоены именной премии им. В.С. Груздева Президиума АМН СССР как лучшие работы по гинекологии за 1976–1980 гг.

Авторитет профессора Я.В. Бохмана был очень велик. Я.В. Бохман был удостоен премий им. В.С. Груздева и Н.Н. Петрова Российской Академии медицинских наук. Он был избран действительным членом Нью-Йоркской Академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ.

Выдвинутые профессором Я.В. Бохманом положения и принципы успешно внедрялись в практику его учениками и последователями, среди которых профессора и доктора медицинских наук: А.С. Вишневыский, Б.В. Васильев, В.В. Кузнецов, А.Ф. Урманчеева, Н.Р. Сафронникова, С.Я. Максимов, Е.В. Бахидзе. Под руководством Я.В. Бохмана защищено более 60 кандидатских и докторских диссертаций. Многие из учеников

профессора Я.В. Бохмана стали руководителями онкогинекологических отделений в других городах и регионах нашей страны и за рубежом. Среди них: д-р. мед. наук, проф. В.В. Кузнецов (Москва), д-р. мед. наук, проф. Д.М. Сафроний (Молдавия), д-р. мед. наук, проф. Ю. Таджикибаева (Узбекистан), д-р. мед. наук, проф. В.Т. Ткешелашвили (Грузия) и другие.

Международное признание заслуг Я.В. Бохмана нашло отражение в избрании его действительным членом Нью-Йоркской Академии наук, экспертом нескольких комитетов ВОЗ, членом Европейской Ассоциации онкологов-гинекологов, членом онкологического комитета Международной Федерации Гинекологов и Акушеров (FIGO).

Своим талантом врача и исследователя, колоссальной трудоспособностью и желанием передавать свои знания коллегам Ян Владимирович Бохман притягивал к себе учеников не только из России, но и из других стран. Благодаря этому уникальная Ленинградская-Петербургская школа онкогинекологии получила международное признание.

Основополагающие труды профессора Яна Владимировича Бохмана во многом предопределили дальнейшее развитие онкогинекологии, которое нашло свое отражение в современной Петербургской школе онкогинекологии, возглавляемой доктором медицинских наук, профессором Игорем Викторовичем Берлевым. Талантливый хирург, блестяще владеющий лапароскопическими операциями при гинекологической патологии, И.В. Берлев впервые в России разработал и обосновал методы лапароскопической гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией у больных раком тела матки. Проведенные в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова исследования непосредственных и отдаленных результатов лечения с применением эндоскопического хирургического метода у 1127 больных РЭ позволили доказать его безопасность и эффективность: отмечен низкий риск послеоперационных осложнений, благоприятное и ускоренное течение реабилитационного периода с сопоставимыми онкологическими результатами [41].

Как показали исследования, проведенные под руководством профессора Я.В. Бохмана в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 60-70-х гг. прошлого века, для большинства больных РЭ характерно ожирение, являющееся основным патогенетическим фактором развития заболевания по I патогенетическому варианту.

Снижению операционных осложнений у больных РЭ, страдающих ожирением, стало целью исследований, проведенных в отделении онкогинекологии в 2014 г. под руководством

И.В. Берлева. Исследования показали, что ожирение у больных РЭ не оказывает влияние на возможность выполнения лапароскопической гистерэктомии. Лапароскопическая хирургия способствует снижению интраоперационной кровопотери, при этом не увеличивает продолжительность хирургического лечения. Наибольший положительный эффект лапароскопической хирургии отмечается у пациенток с III степенью ожирения. Использование лапароскопии у пациенток с ожирением способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и укорачивает реабилитационный период [42].

Частота заболеваемости РЭ увеличивается с возрастом и значительно возрастает после 60 лет. «Возрастные особенности заслуживают особого внимания... Мы придерживаемся принципа, согласно которому при отсутствии прямых противопоказаний (авт. — у больных РЭ) желательнее хирургическое или комбинированное лечение. ... У больных старше 60 лет результаты лечения ухудшаются за счет нарастания частоты неблагоприятных признаков опухоли... Пожилой возраст сам по себе не должен рассматриваться в качестве прямого противопоказания к хирургическому вмешательству.» — писал Я.В. Бохман в «Руководстве по онкогинекологии» [39].

Исследования, проведенные в отделении онкогинекологии в последнее десятилетие, были посвящены проблеме хирургического лечения у больных РЭ старше 70 лет. Проведенные исследования показали, что: 1) лапароскопическая хирургия позволяет выполнять радикальные операции, не ограничивая больных в объеме хирургического лечения; 2) лапароскопическая хирургия не ухудшает отдаленные результаты лечения больных РЭ старше 70 лет и показывает сопоставимые с открытой хирургией результаты при оценке общей и безрецидивной выживаемости; 3) лапароскопическая хирургия позволяет улучшить послеоперационное качество жизни у больных РЭ старше 70 лет. [43].

Благодаря исследованиям, проведенным в отделении онкогинекологии, лапароскопическая гистерэктомия стала методом выбора способа хирургического лечения не только у больных раком тела матки с сопутствующим ожирением, но и у пожилых пациенток с характерной коморбидностью, связанной с возрастом.

Проблема лапароскопической хирургии в онкогинекологии, ее возможности и ограничения, в настоящее время интенсивно разрабатываются как в нашей стране, так и за рубежом. Исследование, посвященное эндовидеохирургии в лечении злокачественных опухолей матки и яичников, также проведено и в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [44].

Исследование возможности лапароскопической хирургии при РШМ показало, что радикальная гистерэктомия при I стадии РШМ может выполняться лапароскопическим доступом, не ухудшая отдаленных результатов лечения (96 % 3-летняя общая выживаемость) и демонстрируя все преимущества малоинвазивной хирургии (минимальная травматичность, незначительное (до 7 %) число интра- и послеоперационных осложнений, быстрая реабилитация и сокращение сроков госпитализации до 7–10 сут.

Что касается больных раком яичников, то результаты исследования показали, что диагностические лапароскопии на всех этапах лечения больных распространенным раком яичников позволяют избежать диагностических ошибок, встретившихся в 18 % случаев [44].

В работе «Три вида хирургического вмешательства при раке тела матки» [5] Ян Владимирович Бохман писал: «ключевой вопрос хирургического лечения РЭ о показаниях к удалению лимфатических узлов таза имеет 2 различных аспекта: целесообразность расширения объема операции с точки зрения особенностей лимфогенного метастазирования и возможность ее осуществления у пожилых больных, нередко страдающими выраженными эндокринно-обменными нарушениями». Исходя из этих соображений, Я.В. Бохман предложил три вида объема операции в зависимости от глубины инвазии и локализации опухоли в матке. Однако и при таком подходе стремление к тотальному удалению лимфатических узлов может оказаться чрезмерным, а невыполнение лимфодиссекции привести к неправильному стадированию и недооценки лимфогенного метастазирования, в связи с чем целесообразность выполнения тазовой лимфаденэктомии у больных РЭ до сих пор является предметом дискуссий. Исследования по оценке состояния регионарных лимфатических узлов проводились в отделении под руководством Я.В. Бохмана в 70-х гг. прошлого столетия с помощью радиоизотопной, а при показаниях — цветной рентгеноконтрастной лимфографии [45].

Новым подходом к решению данной проблемы в последние годы явилось определение сигнальных (сторожевых) лимфатических узлов. Такие исследования с применением разнообразных красителей и радиоактивных препаратов стали проводить за рубежом в конце прошлого века. В 2014 г. Американской всеобщей национальной онкологической сетью (NCCN) были выпущены рекомендации по выявлению сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) при лечении ранних стадий РЭ с целью определения объема хирургического вмешательства в тех случаях, когда не обнаружены метастазы и нет распространения опухоли за пределы тела матки [46].

Под руководством И.В. Берлева в отделении онкогинекологии выполнены исследования по оценке эффективности флуоресцентного метода с применением индоцианина зеленого в детекции СЛУ у больных РЭ. В исследование были включены 100 больных РЭ. Исследования показали, что применение флуоресцентного метода с использованием индоцианина зеленого позволило выявить СЛУ у 99 % (99/100) больных РЭ. Эффективность детекции СЛУ составила: чувствительность — 100 %, специфичность — 93 %, точность метода — 93 %, частота успешного картирования — 99 %, частота ложноотрицательных результатов — 0 %. Результаты проведенных исследований были внедрены в хирургическую деятельность отделения онкогинекологии НМИЦ онкологии. В настоящее время опыт отделения по применению детекции СЛУ у больных РЭ насчитывает более 200 пациентов [47].

Исследования, проведенные в отделении онкогинекологии, посвященные проблеме современных подходов к диагностике и лечению рака тела матки были обобщены в монографии «Рак тела матки», опубликованной в 2017 г. [47].

До сих пор остается дискуссионным вопрос детекции и биопсии СЛУ у больных РШМ в связи с отсутствием мультицентровых исследований, а также с отсутствием отечественных клинических рекомендаций и стандартов по картированию СЛУ. Под руководством И.В. Берлева в отделении впервые в России проведено исследование, посвященное оценке эффективности детекции СЛУ методом флуоресценции. Исследование показало, что картирование СЛУ флуоресцентным методом с препаратом ICG у больных РШМ IA1-IIA1 стадий является эффективным и безопасным методом диагностики, который позволяет произвести топическую диагностику, интраоперационно стадировать заболевание, изменить объем запланированной операции у 10 из 80 исследованных больных РШМ и индивидуализировать дальнейшую тактику ведения данного контингента больных. Показатели диагностической информативности биопсии СЛУ составили: чувствительность — 91 %, специфичность — 87 %, точность метода — 86 %, частота ложноотрицательных результатов — 1,25 % [48].

В отделении онкогинекологии помимо хирургических аспектов лечения РШМ проведены исследования, посвященные ранней диагностике и скринингу заболевания. Результаты этих исследований были опубликованы в многочисленных статьях [49-51].

Исследования, посвященные различным аспектам проблемы диагностики, лечения и профилактики РШМ были обобщены в монографии «Рак шейки матки», вышедшей в 2018 г. [52].

В отделении продолжают исследования по проблеме усовершенствования лечения больных злокачественными новообразованиями яичников. В конце 90-х гг. эти исследования были посвящены диагностике и лечению начальных форм рака яичников (РЯ), в т. ч. с сохранением фертильности [25, 53, 54].

Совместно с научной лабораторией молекулярной онкологии, возглавляемой д-р. мед. наук, чл.-корр. РАН Е.Н. Имянитовым продолжают исследования по диагностике и индивидуализации лечения наследственных форм РЯ [55].

С октября 2019 г. на отделении онкогинекологии под руководством И.В. Берлева стартовало 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) [56]. Целью данного исследования является сравнительная оценка клинической эффективности комбинации «митомидин С и цисплатин» (MP) и «паклитаксел и карбоплатин» (ТСbP) в неoadъювантной терапии распространенного BRCA-ассоциированного РЯ в рандомизированном исследовании. Исследование внесено в реестр клинических испытаний при Национальном Институте Здравоохранения США (регистрационный номер NCT04747717). В исследовании установлено, что комбинация митомидина С и цисплатина превосходит «золотой стандарт» неoadъювантной химиотерапии у больных BRCA-ассоциированным РЯ.

В отделении продолжают исследования метода лечения больных диссеминированным РЯ с использованием гипертермической интраперитонеальной интраоперационной химиоперфузии (НПЕС). Для проведения данного исследования была создана экспериментальная перфузионная система на основе минимального экстракорпорального контура. Показана возможность применения лазерного облучателя для достижения номинальной температуры (40,5–41,5 °С) в брюшной полости во время внутрибрюшинной химиогипертермической перфузии на крысах. По результатам оценки выживаемости крыс с асцитной опухолью яичника после проведения перфузии НПЕС на основе минимального экстракорпорального контура оказывала более выраженное противоопухолевое действие, чем НПЕС на основе роликового насоса. Также использование минимального экстракорпорального контура предотвращало повышение внутрибрюшного давления во время проведения НПЕС, и позволило минимизировать осложнения, связанные с перфузионным лечением канцероматоза брюшины у крыс. Разработанная экспериментальная модель НПЕС с тес пред-

лагается для клинических исследований у пациентов с канцероматозом брюшины [57]. Также проводятся исследования эффективности гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (HIPEC) у больных с рецидивами РЯ [57]. Данные литературы и собственных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для установления более определенных критериев назначения HIPEC-терапии у этой категории больных.

Многочисленными исследованиями установлено, что наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость больных распространенным РЯ, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объеме. Griffiths C. Th. и соавт. еще в 1972 г. установил, что «длительность жизни при распространенном раке яичников обратно пропорциональна остаточному объему опухоли после первичной терапии, а уменьшение объема опухоли при хирургическом вмешательстве и облучении усиливается химиотерапией» [58].

В настоящее время стандартом лечения РЯ является выполнение операции с последующей платиносодержащей химиотерапией. Альтернативным методом лечения является начало лечения с неoadьювантной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции [59]. До настоящего времени критерии отбора пациентов в группу первичной или интервальной циторедуктивной операции не определены и вопрос выбора первичной тактики лечения остается дискуссионным. Под руководством профессора И.В. Берлева в отделении онкогинекологии завершается исследование по определению критериев отбора больных распространенным РЯ для выполнения циторедуктивных операций [60]. В исследование были включены 190 больных диссеминированным РЯ. Оптимальные циторедукции достигнуты в 72,6 % случаев (48,9 % (93/190) — без макроскопически определяемой опухоли и 23,7 % (45/190) с остаточной опухолью, не превышающей 1 см). Неоптимальные операции с остаточной опухолью более 1 см проведены в 22 % (42/190) случаев, в 5 % (10/190) случаев операции остановились на этапе диагностической лапароскопии. Установлена оптимальная пороговая точка равная в 9,5 баллов индекса перитонеального карциноматоза (PCI) для оценки предполагаемого исхода циторедуктивной операции. При индексе более 16 баллов процент оптимальной циторедукции не превышал 35 %. При сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной циторедукции. Ведущими причинами выполнения неоптимальных циторедуктивных операций были диффузное поражение стенки и брыжейки тонкой кишки — 73 %

(38/52), поражение гепатодуоденальной зоны — 9 % (5/52). Стоит отметить, что высокие значения PCI, как предиктора неоптимального исхода, отмечались только в группе с поражением кишки. Поражение гепатодуоденальной зоны, а также неудаляемое поражение забрюшинных лимфоузлов, как причина неоптимального исхода операции, встречались и при исходно низком индексе перитонеального карциноматоза. Диагностическая лапароскопия демонстрирует преимущества в диагностике основной причины неоптимальных операций. Чувствительность в выявлении поражения тонкой кишки составила 93,3-97,9 %, а специфичность — 100 %, в то время как для лучевых методов диагностики чувствительность не превышала 23,7-32,9 %. Индекс сложности хирургического вмешательства по классификации Aletti зависел от индекса перитонеального карциноматоза и был ниже в группе интервальных циторедуктивных операций. Частота развития послеоперационных осложнений повышалась по мере увеличения сложности вмешательства, однако степень тяжести осложнений не зависела от сложности вмешательства и была преимущественно представлена осложнениями 1-2 ст. Длительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации зависели от индекса хирургической сложности операции ($p < 0,0001$). Диагностическая лапароскопия сокращает частоту неоптимальных циторедуктивных операций с 67 % до 13 % преимущественно за счёт диагностики диффузного поражения тонкой кишки. Выполнение диагностической лапароскопии в 42-61 % случаев изменило тактику лечения. В исследовании установлено, что выполнение первичных циторедуктивных операций увеличивает показатели безрецидивной выживаемости. Медиана безрецидивной выживаемости в группе первичных операций составила 20 мес., в группе интервальной операции — 7 мес. ($p < 0,0001$). Циторедуктивная операция без макроскопически определяемой опухоли увеличивает медиану безрецидивной выживаемости [60].

В отделении продолжено исследование, начатое профессором Я.В. Бохманом, касающееся оценки эффективности комбинированных операций у самой сложной категории пациентов при рецидивах рака шейки и тела матки.

Результаты исследований, проведенных в отделении онкогинекологии за последнее десятилетие, получили свое отражение в новых клинических рекомендациях Минздрава России. Так признано, что лапароскопическая гистерэктомия, в т. ч. с лимфодиссекцией, стала стандартом лечения РЭ. Благодаря исследованиям, проведенным в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии, применение методики картирования



Сотрудники отделения онкогинекологии, 2017 г.

СЛУ также рекомендуется применять у больных РЭ с промежуточным риском.

Ленинградская-Петербургская школа онкогинекологии, получившая международное признание, благодаря огромному вкладу профессора Яна Владимировича Бохмана, сохраняет свои лидерские позиции на современном этапе развития онкогинекологии. Отделение онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова борется за присвоение отделению имени профессора Я.В. Бохмана.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тобилевич В.П., Бохман Я.В. Эволюция методов лечения больных раком шейки матки с регионарными метастазами. В кн.: Современные проблемы онкогинекологии. 1971:174–182 [Tobilevich VP, Bokhman JV. Evolution of treatment methods for patients with cervical cancer with regional metastases. Modern Problems of Oncogynecology. Leningrad; 1971;174–182 (In Russ.)].
2. Бохман Я.В. Метастазы рака матки. Л.: Медицина, 1976:160 [Bokhman JV. Metastases of uterine cancer. Leningrad: Meditsina; 1976;160 (In Russ.)].
3. Бохман Я. В. Клиника и лечение рака шейки матки. Кишинев: Штиинца, 1976:234 [Bokhman JV. Clinic and treatment of cervical cancer. Kishinev: Shtiintsa, 1976:234 (In Russ.)].
4. Бохман Я.В. Объем хирургического вмешательства при раке тела матки. Вопросы онкологии. 1964;1964(5):37-44 [Bokhman JV. The extent of surgical intervention in uterine body cancer. Voprosy Onkologii. 1964;1964(5):37-44 (In Russ.)].
5. Бохман Я.В., Волкова А.Т., Беззубенко В.В, и др. Три вида хирургического вмешательства при раке тела матки. В кн.: Новые методы диагностики и лечения в онкогинекологии. Под ред. Я.В.Бохмана, А.И.Теличенаса. Вильнюс, «Моксла», 1980:59-64 [Bokhman JV, Volkova AT, Bezzubenko VV, et al. Three types of surgical intervention for uterine body cancer. In: Bokhman JV, Telichenas AI, eds. New methods of diagnosis and treatment in oncogynecology. Vilnius: Moksla; 1980;59-64. (In Russ.)].
6. Бохман Я.В., Григорьев Л.Р. Модифицированная расширенная двухбригадная операция у больных раком вульвы. В кн.: Новые методы диагностики и лечения в онкогинекологии. Под ред. Я.В.Бохмана, А.И.Теличенаса. Вильнюс, «Моксла», 1980:64-74 [Bokhman JV, Grigoriev LR. Modified extended two-brigade operation in patients with vulvar cancer. In: Bokhman JV, Telichenas AI, eds. New methods of diagnosis and treatment in onco-gynecology. Vilnius: Moksla; 1980:64-74. (In Russ.)].
7. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджикибаева Ю. Злокачественные опухоли вульвы. Ташкент: Медицина, 1986:160 [Bokhman JV, Koiro MA, Tadjibaeva Yu. Vulvar cancers. Tashkent: Medicine; 1986:160 (In Russ.)].
8. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела

- матки: Автореф.дис... канд. мед. наук. Л., 1967:18 [Bershteyn LM. Isolation of classical estrogens and total phenol steroids in patients with uterine body cancer. [dissertation abstract] Leningrad; 1967:18. (In Russ.)].
9. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987:287 [Dilman VM. Four models of medicine. Leningrad: Medicine; 1987:287. (In Russ.)].
 10. Vishnevsky AS, Bobrov JF, Tzyrlina EV, Dilman VM. Hyperinsulinemia as a factor modifying sensitivity of endometrial carcinoma to hormonal influences. *Eur J Gynecol Oncol.* 1993;14:127–30.
 11. Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневецкий А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб.: Гиппократ. 1992:163 [Bokhman JV, Bonte Ya, Vishnevsky AS, et al. Hormone therapy of endometrial cancer. St. Petersburg: Hippocrates. 1992:163 (In Russ.)].
 12. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца. 1972:218 [Bokhman JV. Cancer of the uterine body. Kishinev: Shtiintsa. 1972:218 (In Russ.)].
 13. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–7. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7.
 14. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocrine-related cancer.* 2000;227–42. doi:10.1677/erc.0.0070227.
 15. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(1):26–32. doi:10.1016/S1028-4559(08)60102-3.
 16. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol.* 2000;13(3):295–308. doi:10.1038/modpathol.3880051.
 17. Bokhman JV, Chepik OF, Volkova AT, Vishnevsky AS. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol.* 1985;20(2):139–55. doi:10.1016/0090-8258(85)90135-0.
 18. Бохман Я.В., Прянничиков В.А., Чепик О.Ф. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. М.: Медицина, 1979:272 [Bokhman JV, Pryanichnikov VA, Chepik OF. Comprehensive treatment for hyperplastic processes and endometrial cancer. Moscow: Medicine. 1979:272. (In Russ.)].
 19. Онкологические аспекты ановуляции / Под ред. проф. Я.В.Бохмана. Псков. 1980:136 [Bokhman JV, ed. *Oncological Aspects of Anovulation.* Pskov. 1980:136 (In Russ.)].
 20. Новые подходы к лечению гинекологического рака. Под ред. Я.В.Бохмана и соавт. СПб.: Гиппократ. 1993:223 [New Approaches to the Treatment of Gynecological Cancer. Ed. by Ya.V. Bokhman and others. St. Petersburg: Hippocrates. 1993:223 (In Russ.)].
 21. Bokhman JV, Vikhlyaeva EM, Vishnevsky AS, Zaporozhan VN. Functional oncogynecology. M. MIR Publishers.1992:240.
 22. Бохман Я.В., Бахидзе Е.В., Максимов С.Я. Репродуктивная функция и рак. Проблемы репродукции. 1995;(3):42–47 [Bokhman JV, Bakhidze EV, Maksimov SY. Reproductive function and cancer. *Russian Journal of Human Reproduction.* 1995;(3):42–47 (In Russ.)].
 23. Bokhman JV, Bakidoze EV, Ourmancheeva AF. Fertility, pregnancy and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;164(76):18–22.
 24. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб.: «Издательство «ДИЛЯ». 2004:288 [Bakhidze EV. Fertility, pregnancy and gynecological cancer. St. Petersburg: Dilya Publishing House. 2004:288 (In Russ.)].
 25. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Чепик О.Ф. и др. Сохранение фертильности при начальном раке яичников (методические рекомендации). СПб.: ООО Издательство Н-Л. 2003:16 [Bakhidze EV, Maksimov SYa, Chepik OF, et al. Preservation of fertility in early ovarian cancer (guidelines). St. Petersburg: LLC Publisher N-L. 2003:16 (In Russ.)].
 26. Бахидзе Е.В., Максимов С.Я., Волкова А.Т., Чепик О.Ф. Способ сохранения фертильности у больных минимальной высоко дифференцированной аденокарциномой эндометрия. Заявка № 02104441. Патент № 2218920 от 20.12. 2003. [Bakhidze EV, Maksimov SY, Volkova AT, Chepik OF. Method for preserving fertility in patients with minimal high-grade endometrial adenocarcinoma. Patent RU 2218920 C1, filed 02.10.2002, issued 20.12.2003. (In Russ.)].
 27. Бохман Я.В., Вишневецкий А.С., Максимов С.Я. и др. Выявление солитарных и первично-множественных гормонозависимых опухолей в женской репродуктивной системе на основе селективного скрининга. Методические рекомендации. СПб. 1996:15 [Bokhman YaV, Vishnevskiy AS, Maksimov SY, et al. Detection of solitary and primary-multiple hormone-dependent tumors in the female reproductive system based on selective screening. *Methodological recommendations.* St. Petersburg, 1996:15 (In Russ.)].
 28. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб: НИИО им. проф. Н.Н.Петрова. 2001:221 [Bokhman YaV, Rybin EP. Polyneoplasia of the reproductive system organs. St. Petersburg: N.N. Petrov Research Institute of Oncology. 2001:221 (In Russ.)].
 29. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Бахидзе Е.В. Рак и беременность. В кн.: Клиническая онкология для семейного врача. Под ред. Н.П.Напалкова, Я.В.Бохмана, Ф.М.Гранова, М.Л.Гершановича. СПб.: Гиппократ. 1995:136–146 [Bohman YA, Urmanceeva AF, Bakhidze EV. Cancer and pregnancy. In: Napalkov NP, Bohman YA, Granov FM, Gershhanovich ML, eds. *Clinical oncology for the family physician.* Saint Petersburg: Hippocrates. 1995:136–46 (In Russ.)].
 30. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Бахидзе Е.В. и др. Экспериментальные и клинические аспекты сочетания злокачественных опухолей и беременности. Вопросы онкологии. 1981;(11):108–110 [Bokhman YV, Urmanceeva AF, Bakhidze EV, et al. Experimental and clinical aspects of the combination of malignant tumors and pregnancy. *Voprosy Onkologii.* 1981;(11):108–110 (In Russ.)].
 31. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность. Злокачественные опухоли и беременность. Ленинград. 1981:91–105 [Bohman YV, Urmanceeva AF, Dexter LI. Cervical cancer and pregnancy. In: Zlokachestvennyye opukholi i beremennost' [Malignant tumors and pregnancy]. Leningrad. 1981:91–105 (In Russ.)].
 32. Bokhman JV, Urmanceyeva AF. Cervix uteri cancer and pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1989;10(6):406–11.
 33. Злокачественные опухоли и беременность. Под ред. Н. П. Напалкова, Я.В. Бохмана и Р. И. Вагнера: Л. 1981:176 [Malignant tumors and pregnancy. NP Napalkov, JV Bohman, RI Wagner, eds. Leningrad. 1981:176 (In Russ.)].

34. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью. Практическая онкология. 2009;10(4):184–197 [Urmantcheeva AF. Gynecological cancer in combination with pregnancy. Practical Oncology. 2009;10(4):184–197 (In Russ.)].
35. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли женских половых органов и беременность. Пособие для врачей. СПб. 2011:40 [Urmantcheeva AF, Ulrikh EA. Tumors of female genital organs and pregnancy. A guide for doctors. St. Petersburg. 2011:40 (In Russ.)].
36. Бохман Я.В., Яковлева И.А., Зарецкий П.А. Саркомы женских гениталий. Тбилиси: Ин-т гематологии и переливания крови. 1982:202 [Bohman JV, Yakovleva IA, Zaretsky PA. Sarcomas of the female genitalia. Tbilisi: Institute of Hematology and Blood Transfusion. 1982:202 (In Russ.)].
37. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб, Гиппократ. 1996:128 [Bohman JV, Urmantcheeva AF. Sarcomas of the uterus. St. Petersburg, Hippocrates. 1996:128 (In Russ.)].
38. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. Т.: Медицина. 1985:304 [Bohman J.V. Lectures on oncogynecology. T.:Medicine. 1985:304 (In Russ.)].
39. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина. 1989:464 [Bohman J.V. Guide to oncogynecology. L.:Medicine. 1989:464 (In Russ.)].
40. Клиническая онкология для семейного врача. под ред. акад. РАМН проф. Н. П. Напалкова, действительного члена Нью-Йоркской академии наук проф. Л. В. Бохмана, акад. РАТН проф. А. М. Гранова, чл. – корр. РАЕН проф. М. Л. Гершановича. СПб.: Гиппократ. 1995:195 [Clinical oncology for family doctor. Ed. by Acad. RAMN Prof. Napalkov NP, active member of the New York Academy of Sciences Prof. Bohman LV, Acad. RATN Prof. Granov AM, corr. member of the Russian Academy of Agricultural Sciences Prof. Gershmanovich ML. St. Petersburg: Hippocrates. 1995:195 (In Russ.)].
41. Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Некрасова Е.А., и др. Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия (результаты семилетнего клинического опыта НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;13(3):73-81 [Berlev IV, Urmantcheeva AF, Nekrasova EA, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of endometrial cancer (results of a seven-year clinical experience at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology). Tumors of the Female Reproductive System. 2017;13(3):73-81 (In Russ.)].
42. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Сапаров А.Б. и др. Лапароскопическая гистерэктомия при раке эндометрия у пациенток с ожирением. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;LXIII(6):21–31 [Berlev IV, Ulrikh EA, Saparov AB, et al. Laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer in obese patients. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014;63(6):21–31 (In Russ.)].
43. Берлев И.В., Трифанов Ю.Н., Некрасова Е.А. и др. Опыт лапароскопических операций у больных раком эндометрия старше 70 лет. Вопросы онкологии. 2015;61(3):424-429 [Berlev IV, Trifanov YN, Nekrasova EA, et al. Experience of laparoscopic surgeries in patients over 70 years old with endometrial cancer. Voprosy Onkologii. 2015;61(3):424-429 (In Russ.)].
44. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А., и др. Эндоскопическая хирургия (минимальная инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт клиники ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Вопросы онкологии. 2016;(2):196–207 [Berlev IV, Ulrikh EA, Nekrasova EA, et al. Endovideo surgery (minimal invasive surgery) in the treatment of malignant tumors of female genital organs: 5-year experience of the clinic of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Voprosy Onkologii. 2016;(2):196–207 (In Russ.)].
45. Бохман Я.В. Лимфографическая диагностика в онкологической клинике. Я. В. Бохман, С. Ф. Винтергальтер, А. А. Стенгревиц. Рига : Зинатне. 1980:148 [Bohman JV, Winterhalter SF, Stengrevich AA. Lymphographic diagnosis in oncological clinic. Riga: Zinatne. 1980:148 (In Russ.)].
46. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. Cancer J. 2015;21(1):3-6. doi:10.1097/PPO.000000000000091.
47. Рак эндометрия. под ред. Берлева И.В., Берштейна Л.М., Урманчевой А.Ф. Эко-Вектор. 2017:263 [Berlev IV, Berstein LM, Urmantcheeva AF (eds). Endometrial cancer. Eco-Vector. 2017:263 (In Russ.)].
48. Мкртчян Г.Б., Ибрагимов З.Н., Бежанова Е.Г. и др. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки. Гинекология. 2018;(2):41-45 [Mkrtychyan GB, Ibragimov ZN, Bezhanova EG, et al. Effectiveness of the fluorescence method using indocyanine green in detecting sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. Gynecology. 2018;(2):41-45 (In Russ.)].
49. Бахидзе Е.В., Евстигнеева Л.А Семиглазов В.В. Вирусологические и клинико-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2008;54(3):375–375 [Bahidze EV, Evstigneeva LA, Semiglazov VV. Virological and clinical-immunological features of squamous cell carcinoma of the cervix. Voprosy onkologii; 2008;54(3):375–375 (In Russ.)].
50. Бахидзе Е.В., Лавринович О.Е., Чепик О.Ф. Вирус папилломы человека и лимфогенное метастазирование плоскоклеточного рака шейки матки. Вопросы онкологии. 2011;(3):318–321 [Bahidze EV, Lavrinovich OE, Chepik OF. Human papillomavirus and lymphogenic metastasis of squamous cell carcinoma of the cervix. Voprosy onkologii. 2011;(3):318–21 (In Russ.)].
51. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А., Малек А.В. и др. Усовершенствование скрининга рака шейки матки с помощью определения мРНК в цитологических препаратах. Вопросы онкологии. 2017;(6):855-861 [Bahidze EV, Arkhangel'skaya PA, Malek AV, et al. Improvement of cervical cancer screening by determining mRNA in cytological preparations. Voprosy onkologii. 2017;(6):855-61 (In Russ.)].
52. Рак шейки матки. под ред. И. В. Берлева, А. Ф. Урманчевой. Р19 СПб: Эко-Вектор. 2018:437 [Cervical Cancer. Berlev IV, Urmantcheeva AF, eds. P19 St. Petersburg: Eco-Vector. 2018:437 (In Russ.)].
53. Бахидзе Е.В., Малек А.В. Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичников. Вопросы онкологии. 2005;51(2):182–187 [Bakhidze EV, Malek AV. Searching for target genes for diagnosis and therapy of ovarian cancer. Voprosy onkologii. 2005;51(2):182–187 (In Russ.)].
54. Бахидзе Е.В., Волкова А.В., Чепик О.Ф., Тен В.П. Роль антигена Ki - 67, мутированного гена-супрес-

- сора p53 и митотической активности опухоли в определении прогноза гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа (ГКО). Вопросы онкологии. 2005;51(4):455-459 [Bakhidze EV, Volkova AV, Cherik OF, Ten VP. The role of Ki-67 antigen, mutant tumor suppressor gene p53 and mitotic activity of the tumor in determining the prognosis of adult-type granulosa cell ovarian tumors (GCT). *Voprosy onkologii*. 2005;51(4):455-459 (In Russ.)].
55. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В. и др. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака. Вопросы онкологии, 2017;(2):190–198 [Imyanitov EN, Sokolenko AP, Berlev IV, et al. Carriage of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in healthy women and men: DNA testing, diagnostic measures, and cancer prevention. *Voprosy onkologii*. 2017;(2):190–198 (In Russ.)].
56. Городнова Т., Соколенко А., Котив Х. Проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности схемы «митомycin С и цисплатин» (MP) в сравнении со стандартной химиотерапией первой линии у больных с распространенным BRCA1/2-ассоциированным раком яичника (NCT04747717). Вопросы онкологии. 2022;68(5):628-638 [Gorodnova T, Sokolenko A, Kotiv K. A prospective randomized trial to evaluate the efficacy of mitomycin C and cisplatin (MP) versus standard first-line chemotherapy in patients with advanced BRCA1/2-associated ovarian cancer (NCT04747717). *Voprosy onkologii*. 2022;68(5):628-638 (In Russ.)].
57. Беляев А.М., Соловьев И.А., Сенчик К.Ю., Гусейнов К.Д. и др. Разработка и анализ применения минимального экстракорпорального контура для проведения интраперитонеальной химиогипертермической перфузии в эксперименте. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2014;9(4):67-70 [Belyaev AM, Solovyev IA, Senchik KY, Guseynov KD, et al. Development and analysis of the application of a minimal extracorporeal circuit for intraperitoneal chemohyperthermic perfusion in experiments. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2014;9(4):67-70 (In Russ.)].
58. Griffiths CT, Grogan RH, Hall TC. Advanced ovarian cancer: Primary treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy. *Cancer*. 1972;29(1):1–7. doi:10.1002/1097-0142(197201)29:1<::aid-cnrcr2820290102>3.0.co;2-y.
59. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705. doi:10.1093/annonc/mdz062.
60. Берлев И.В., Беляев А.М., Карачун А.М. и др. Циторедуктивные операции с перитонэктомией у больных раком яичников: технические аспекты и непосредственные результаты. Вопросы онкологии. 2018;64(3):345–352 [Berlev IV, Belyaev AM, Karachun AM, et al. Cytoreductive surgery with peritonectomy in patients with ovarian cancer: technical aspects and immediate outcomes. *Voprosy onkologii*. 2018;64(3):345–352 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.02.2022
 Прошла рецензирование 13.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

*E.V. Bakhidze¹, A.F. Urmancheeva^{1,2}, A.M. Belyaev^{1,2},
 I.V. Berlev^{1,2}*

Jan V. Bohman and his school. On the 90th anniversary of the birth of Professor Bohman, one of the most outstanding domestic gynecologic oncologists of the 20th century

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

This article commemorates the 90th anniversary of the birth of the distinguished domestic oncogynecologist, Professor Jan V. Bohman. It provides a comprehensive overview of scientific monographs and articles that showcase his remarkable contributions to not only domestic, but also global gynecologic oncology. The article outlines the main directions of the scientific activities of the Department of Gynecologic Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from past to present and presents the prospects for future research in the field.

Keywords: gynecologic oncology; school of gynecologic oncology; uterine cancer; endometrial cancer; cervical cancer; ovarian cancer

For citation: Bakhidze EV, Urmancheeva AF, Belyaev AM, Berlev IV Jan V. Bohman and his school. On the 90th anniversary of the birth of Professor Bohman, one of the most outstanding domestic gynecologic oncologists of the 20th century. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):342–352. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-342-352

Сведения об авторах

**Бахидзе Е.В.*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. научного отделения онкогинекологии, профессор отделения аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>.

Урманчеева А.Ф., д-р мед. наук, проф., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; вед. науч. сотр. научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68.

Беляев А.М., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; заведующий

кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.

Берлев И.В., д-р мед. наук, проф., руководитель научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41.

**Bakhidze E.V.*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Research Fellow of the Research Division of Gynecologic Oncology, Professor of the Postgraduate and Residency Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, ORCID ID: 0000-0003-0317-8050.

Urmancheeva A.F., DSc (Med.), Prof., Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; Leading Research Fellow of the Research Division of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.

Belyaev A.M., DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia; Head of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia.

Berlev I.V., DSc (Med.), Prof., Head of of the Research Division of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia.

Академик РАН Андрей Владимирович Важенин (к 65-летию со дня рождения)



Андрей Владимирович Важенин родился 18 марта 1958 г. в семье врачей в г. Челябинске. В 1981 г. с отличием окончил лечебный факультет Челябинского государственного медицинского института (ЧГМИ), в 2001 г. — факультет руководящих работников государственных учреждений Академии Народного Хозяйства при Правительстве РФ.

За годы работы стал высококвалифицированным специалистом, пройдя все ступени профессионального роста врача. После окончания клинической ординатуры на кафедре онкологии ЧГМИ в 1983 г. начал работу в Челябинском онкологическом диспансере в качестве врача-радиолога второго радиологического отделения, с 1992 г. стал заведующим этого отделения.

В 1986 г. А.В. Важенин в Сибирском филиале онкологического научного центра Российской академии медицинских наук (г. Томск) защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессоров Л.Я. Эберта и Е.И. Бехтеревой, а в 1993 г. — в Московском научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте Министерства здравоохранения Российской Федерации — докторскую диссертацию под руководством академика РАМН профессора В.П. Харченко.

В 1996 г. избран заведующим кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии Челябинской государственной медицинской академии.

В 1992 г. становится главным радиологом, а в 2000 г. — главным онкологом Челябинской области.

С 1998 г. является главным врачом Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

В 1997 г. А.В. Важенину присвоено учёное звание профессора.

А.В. Важенин является инициатором, автором, разработчиком и участником целого ряда масштабных и уникальных научно-практических конверсионных работ, проводимых Челябинским областным клиническим центром онкологии и ядерной медицины и его кафедрами совместно с федеральным ядерным центром — Всероссийским научно-исследовательским институтом технической физики и правительством Челябинской области, Уральским центром нейтронной терапии, где за время работы пролечено более 1200 пациентов и получены уникальные знания и опыт.

Под его руководством созданы на Урале такие новые для российского здравоохранения, но получившие признание в стране, структуры и научные направления как центры офтальмоонкологии, пластической и реконструктивной онкологии, паллиативной онкологии, термотерапии, фотодинамической терапии, кардио-онко-ангиоцентр, хирургии опухолей печени и поджелудочной железы.

Андреем Владимировичем сформирована оригинальная научная онко-радиологическая школа на Урале. Под его руководством врачами из Челябинска, Москвы, Кургана, Тюмени, Златоуста, Магнитогорска, Казахстана, Франции и Палестины защищено 126 диссертаций, в т. ч. — 109 кандидатских и 17 докторских.

А.В. Важенин — автор 36 патентов и изобретений.

В 2000 г. Указом Президента РФ ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ».

В 2004 г. А.В. Важенин избран членом-корреспондентом РАМН по Отделению клинической медицины.

Андрей Владимирович является председателем Ассоциаций радиологов и онкологов Уральского Федерального округа, членом правления Всероссийских Ассоциаций радиологов и онкологов. С 1999 г. является членом Европейской Ассоциации радиологов и онкологов.

С 2008 г. А.В. Важенин активно участвует в реализации федеральной программы «Онкология». Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 марта 2009 г. № 189 руководимый им Челябинский областной клинический онкологический диспансер первый в РФ получил статус окружного, что создало хорошую базисную площадку для дальнейшего совершенствования онкологической помощи населению регионов, а также для решения стратегических задач онкологии и ядерной медицины.

В 2010 г. под его руководством построен и запущен первый вне Москвы и Санкт-Петербурга центр позитронно-эмиссионной терапии (г. Челябинск). В 2011 г. освоена работа на комплексе «Кибер-нож», открыто отделение радионуклидной терапии, центр позитронно-эмиссионной томографии в г. Магнитогорске. В 2016 г. в центре позитронно-эмиссионной томографии в г. Снежинске (ВНИИТФ-Федеральный ядерный центр) получен первый радиофармпрепарат на отечественном циклотроне. Всё это позволило создать в г. Челябинске и Челябинской области один из передовых в России — областной клинический центр онкологии и ядерной медицины.

В 2014 г. он стал победителем Всероссийского конкурса «Лучший врач года» в специальной номинации как врач, внесший значительный личный вклад в развитие здравоохранения РФ.

В 2015 г. А.В. Важенин получает премию «Призвание-2015» за вклад в развитие здравоохранения г. Челябинска.

В течение шести созывов является членом Общественного совета Госкорпорации «РосАтом», а с 2017 г. — членом научно-технического совета Госкорпорации «РосАтом».

Андрей Владимирович с энтузиазмом занимается общественной работой. В 2006 г. избран членом Общественной палаты Челябинской области и вошел в состав ее президиума, и переизбран в этом качестве 4 созыва подряд.

В 2015 и в 2020 гг. избран депутатом Законодательного собрания Челябинской области.

С 2016 г. является Главным внештатным специалистом-радиологом, с 2019 г. — главным онкологом МЗ РФ в Уральском федеральном округе (УрФО).

В 2016 г. избран действительным членом РАН.

По инициативе и под руководством А.В. Важенина в 2017 г. за два года построен, оснащен и введен в эксплуатацию новый корпус поликлиники онкологического центра на 600 приемов в смену, полностью реконструирован операционный блок, обновлен парк тяжелой техники.

В 2021-2022 гг. Андрей Владимирович исполнял обязанности ректора Южно-Уральского медицинского университета. С 1996 г. по сегодняшний день он заведует своей родной кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии.

Готовит студентов, клинических ординаторов и диссертантов.

Воспитанники Челябинской онко-радиологической школы успешно трудятся на заметных должностях в клинических и научных учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Обнинска, Израиля, Германии.

Академик А.В. Важенин является членом редакционных коллегий многих отечественных и зарубежных медицинских журналов онкологического и радиологического профилей.

А.В. Важенин пользуется заслуженным авторитетом среди коллег, его характеризуют высокая трудоспособность, энергичность, обязательность, трудолюбие и любознательность, целеустремленность, преданность профессии, обладает замечательным чувством юмора.

Андрей Владимирович за большой вклад в развитие онкологической службы Челябинской области Важенин А.В. отмечен целым рядом званий и наград:

– в 2000 г. ему присвоено звание «Заслуженный врач РФ»; является лауреатом Губернаторской премии и грамот 2005, 2006 и 2014 гг.; в 2010 г. награжден медалью «За заслуги перед Челябинской областью»; в 2016 г. награжден медалью Святого князя Владимира за плодотворное сотрудничество с Православной церковью; в 2004 и 2006 гг. награжден медалями Ассоциации онкологов РФ за разработку новых методов диагностики и лечения опухолей; в 2006 г. награжден медалью ордена «За Заслуги перед Отечеством» II степени;

награжден медалью Академика В.П. Макеева президиумом Уральского отделения РАН; в 2015 г. награжден Почетным Знаком Госкорпорации «РосАтом» «За вклад в развитии Атомной отрасли I степени»; в 2017 г. присвоено звание «Почетный гражданин города Челя-

бинска»; в 2018 г. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством I степени»; в 2020 г. присвоено Почетный гражданин Челябинской области; в 2013 г. отмечен знаком «За верность профессии» Ассоциацией онкологов России.

Друзья, коллеги, ученики от всей души поздравляют Андрея Владимировича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейшей успешной реализации всех творческих планов.

Редколлегия журнала «Вопросы онкологии» присоединяется к поздравлениям и желает юбиляру крепкого здоровья и дальнейших успехов на благо отечественной науки и здравоохранения!

