

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3-2023

TOM 69 VOL. 69

PROBLEMS  
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

## 3 - 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,  
Министр здравоохранения  
Российской Федерации*

*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

3

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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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/](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-7185-1967)

## EDITORIAL COUNCIL

**Aliiev D.A.**, Academician of ANAS, DSc Med., Prof., National Center of Oncology, (Baku, Azerbaijan), [orcid.org/0000-0001-9434-0695](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-3007-8127)

**Lazarev A.F.**, DSc Med., Prof., Altai State Medical University, (Barnaul, Russia), [orcid.org/0000-0003-1080-5294](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-4107-8608)

**Huseinzoda Z.H.**, DSc Med., National Cancer Research Center, (Dushanbe, Tajikistan), [orcid.org/0000-0001-8956-7895](https://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](https://orcid.org/0000-0002-6380-137X)

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

**Барчук А.А.**, PhD Med., European University at St. Petersburg, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-4629-3326](https://orcid.org/0000-0002-4629-3326)

**Берлев И.В.**, DSc Med., Prof., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-6937-2740](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)
- Малек А.В.**, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-5334-7292](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0002-8825-5221)
- Солодкий В.А.**, академик РАН, проф., Российский научный центр рентгенорадиологии, (Москва, Россия), [orcid.org/0000-0002-1641-6452](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://orcid.org/0000-0003-3837-2515)
- Malek A.V.**, DSc Med., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-5334-7292](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](https://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](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)  
Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АНМО «Вопросы онкологии»  
Тел./факс (812) 596-89-47,  
e-mail: [anmo@rion.spb.ru](mailto:anmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://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: 623. Тираж 125 экз.  
Подписано в печать: 21.06.2023 г.  
Дата выхода в свет: 30.06.2023 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](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)  
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Problems in Oncology»  
Tel./Fax (812) 596-89-47,  
e-mail: [anmo@rion.spb.ru](mailto:anmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://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: 623. The circulation is 125 copies  
Signed to print: 21.06.2023  
Published by: 30.06.2023

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обзоры

### Reviews

- Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н.*  
Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства FGFR
- Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И., Сиденко Е.А., Старцева Ж.А.*  
Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта терморadioтерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями
- Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Катаева Г.В.*  
Частота и локализация развития интракраниальных метастазов внеозговых новообразований
- Сангинов Д.Р., Хусейнзода З.Х., Назаров Ш.О., Махмудова Л.Ш., Ниязов И.К.*  
Современный взгляд на хирургическое лечение и прогностические факторы рецидивирования рака кожи век
- Грибкова И.В., Завьялов А.А.*  
Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами

- 364 *Mitiushkina N.V., Imyanitov E.N.*  
Molecular diagnostics of aberrations in the FGFR family genes
- 373 *Yunusova N.V., Svarovsky D.A., Konovalov A.I., Sidenko E.A., Startseva Z.A.*  
Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders
- 383 *Dubrovskaya V.F., Kostenikov N.A., Kataeva G.V.*  
Frequency and localization of intracranial metastases in extracranial neoplasms (literature review)
- 389 *Sanginov D.R., Huseynzoda Z.H., Nazarov Sh.O., Mahmudova L.Sh., Niyazov I.K.*  
Current perspectives on surgical treatment and prognostic factors for recurrence of eyelid skin cancer
- 399 *Gribkova I.V., Zavyalov A.A.*  
Exploring the potential of rivaroxaban in children with cancer: advantages over standard anticoagulants

### Статистика

### Statistics

- Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю.*  
Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака

- 406 *Gromov D.D., Chemakina O.V., Svetlakova A.V., Agaeva A.V., Valkova L.E., Dyachenko A.A., Bogdanov D.V., Potekhina E.F., Valkov M.Yu.*  
Predictors of survival in ovarian cancer: a population-based study using data from the cancer registry

### Оригинальные статьи

Протоколы клинических исследований

### Original articles

Clinical research protocols

- Беркут М.В., Мамижев Э.М., Галунова Т.Ю., Новик А.В., Румянцева Д.И., Носов А.К.*  
Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS)

- 415 *Berkut M.V., Mamizhev E.M., Galunova T.Y., Novik A.V., Rumyantseva D.I., Nosov A.K.*  
Clinical trial: multicentral preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS)

- Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Клюге В.А., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М.*  
Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы.

- 422 *Kasparov B.S., Kovlen D.V., Semiglazova T.Yu., Kondrateva K.O., Ponomarenko G.N., Kluge V.A., Kudryashova T.I., Donskich R.V., Semiglazov V.V., Nosov A.K., Belyaev A.M.*  
Study on the effectiveness of personalised rehabilitation of patients with operable prostate cancer

### Оригинальные статьи

Экспериментальные исследования

### Original research

Экспериментальные исследования

- Якубович Е.И., Полищук А.Г., Евтушенко В.И.*  
Экзогенная экспрессия протеинфосфатазы DUSP9 снижает скорость миграции клеток карциномы почки

- 429 *Yakubovich E.I., Polischouk A.G., Evtushenko V.I.*  
Exogenous expression of protein phosphatase DUSP9 reduces the rate of migration of kidney carcinoma cells

Зеленский Е.А., Трулев А.С., Рутто К.В.,  
Кудрявцев И.В., Соколов А.В., Киселева Е.П.  
Влияние сульфата цинка на пролиферацию и  
апоптоз тимоцитов мышей при опухолевом росте

**Оригинальные статьи**  
Клинические исследования

Кондакова И.В., Середа Е.Е., Какурина Г.В.,  
Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Чернышова А.Л.,  
Коломиец Л.А.  
Прогностическое значение определения активности  
и уровня иммунных субъединиц протеасом при  
раке эндометрия

Беляшова А.С., Осинов И.К., Кобяков Г.Л.,  
Трунин Ю.Ю., Золотова С.В., Антипина Н.А.,  
Костюченко В.В., Голанов А.В., Абсальямова О.В.,  
Павлова Г.В.  
Повторное облучение в режимах радиохирургии  
и гипофракционирования при прогрессии  
полушарных глиобластом

Субботина Д.Р., Сулин К.А., Чижова К.А.,  
Трущелева С.В., Курносков И.А., Белов И.Ю.,  
Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Гуляев Д.А.  
Гибридные хирургические технологии в структуре  
лечения кистозных церебральных метастазов рака  
молочной железы

Закирова А.А., Решетов И.В., Истранов А.Л.,  
Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Диденко М.И.  
Клинико-морфологическая оценка восстановления  
иннервации после устранения дефектов у  
больных раком полости рта функциональными  
аутоотрансплантатами

Полькин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А., Плугарь А.К.,  
Сорокин Т.Г., Потапов А.Л., Иванов С.А.,  
Каприн А.Д.  
Трансоральные эндоскопические операции при  
новообразованиях щитовидной железы: первый  
опыт одного центра в российской федерации

Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов  
С.Д., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиршович  
М.М., Костромина Е.В., Клименко В.В.  
Результаты лечения пациентов со злокачественной  
опухолью носоглотки после суперселективной  
химиоэмболизации сосудов опухоли

Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С.,  
Артемьева А.С., Поляцкий И.Л., Крамынин Л.А.,  
Семиглазова Т.Ю.  
Влияние высокодозной химиотерапии с  
трансплантацией аутологичных гемопоэтических  
стволовых клеток в первой линии на  
прогноз пациентов с IV стадией диффузной  
В-крупноклеточной лимфомы

Колтакова А.Д., Лила А.М., Феденко А.А.  
Спектр скелетно-мышечной патологии  
у онкологических пациентов

Проخورов Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К.,  
Проخورов Д.Г., Щекутеев Н.А.  
Технология пункционной стереотаксической  
криоабляции опухолей почки

437 Zelenskiy E.A., Trulioff A.S., Rutto K.V.,  
Kudryavtsev I.V., Sokolov A.V., Kisseleva E.P.  
The influence of zinc sulfate on proliferation and  
apoptosis of thymocytes from tumor-bearing mice

**Original research**  
Clinical research

444 Kondakova I.V., Sereda E.E., Kakurina G.V.,  
Sidenko E.A., Korshunov D.A., Chernyshova A.L.,  
Kolomiets L.A.  
Prognostic significance of determining the activity  
and level of immune subunits of proteasomes  
in endometrial cancer

452 Belyashova A.S., Osinov I.K., Kobayakov G.L.,  
Trunin Y.Y., Zolotova S.V., Antipina N.A.,  
Kostjuchenko V.V., Golanov A.V., Absalyamova O.V.,  
Pavlova G.V.  
Radiosurgery and hypofractionated reirradiation  
in progression of hemispheric glioblastomas

462 Subbotina D.R., Sulin K.A., Chizhova K.A.,  
Truscheleva S.V., Kurnosov I.A., Belov I.Yu.,  
Kartashev A.V., Chirkin V.Yu., Gulyaev D.A.  
Hybrid Surgical Technologies in the Treatment  
of Cystic Cerebral Metastases of Breast Cancer

470 Zakirova A.A., Reshetov I.V., Istranov A.L.,  
Samoilova S.I., Sukortseva N.S., Didenko M.I.  
Clinical and morphological evaluation of innervation  
restoration after defects elimination in patients with  
oral cancer using functional flaps

478 Polkin V.V., Isaev P.A., Ilyin A.A., Plugar A.K.,  
Sorokin T.G., Potapov A.L., Ivanov S.A., Kaprin A.D..  
Transoral endoscopic surgery for thyroid gland  
neoplasms: initial single-center experience  
in the Russian Federation

487 Mitrophanov A.S., Radzhabova Z.A.-G.,  
Radzhabov S.D., Kotov M.A., Ponomareva O.I.,  
Girshovich M.M., Kostromina E.V., Klimenko V.V.  
Results of treatment of patients with nasopharyngeal  
malignancies after superselective chemoembolization  
of tumor vessels

497 Koviazin A.K., Filatova L.V., Zyuzgin I.S.,  
Artemyeva A.S., Poliatskin I.L., Kramynin L.A.,  
Semiglazova T.Yu.  
The effect of high-dose chemotherapy with upfront  
autologous hematopoietic stem cell transplantation  
on the prognosis of patients with stage IV diffuse  
large B-cell lymphoma

508 Koltakova A.D., Lila A.M., Fedenko A.A.  
Spectrum of musculoskeletal manifestations  
in cancer patients

516 Prokhorov G.G., Burovik I.A., Nosov A.K.,  
Prokhorov D.G., Schekuteev N.A.  
Stereotactic percutaneous cryoablation for kidney  
tumor

<b>Экспертное мнение</b>		<b>Expert Opinion</b>
<p><i>Прамоно А., Видьястуги Ю., Судади, Соенарто Я.</i> Выявление основных предикторных переменных неуспешной сердечно-легочной реанимации онкологических больных на основе согласия экспертов</p>	523	<p><i>Pramono A., Widyastuti Y., Sudadi, Soenarto Y.</i> Predictor of failed cancer resuscitation by expert agreement</p>
<p><i>Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н.</i> Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»</p>	538	<p><i>Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N.</i> Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project «Cancer control»</p>
<b>Клинический случай</b>		<b>Clinical case</b>
<p><i>Крамьнин Л.А., Моталкина М.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С.</i> Лимфоматоидный папулез у пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай</p>	549	<p><i>Kramynin L.A., Motalkina M.S., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Artemyeva A.S.</i> Lymphomatoid papulosis in a patient with recurrent Hodgkin's lymphoma: a clinical case</p>
<p><i>Кулева С.А., Борокшинова К.М., Балдueva И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Новик А.В., Новиков С.Н., Гиршович М.М., Сенчуров Е.М., Гумбатова Э.Д., Хабарова Р.И., Михайлова Е.А., Семенова Ю.К., Сахаутдинов Г.А.</i> Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене H3 K27</p>	555	<p><i>Kulyova S.A., Borokshinova K.M., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Artemyeva A.S., Efremova N.A., Emelyanova N.V., Novik A.V., Novikov S.N., Girshovich M.M., Senchurov E.M., Gumbatova E.D., Khabarova R.I., Mikhailova E.A., Semenova Y.K., Sakhautdinov G.A.</i> Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant</p>
<b>Лекция</b>		<b>Lecture</b>
<p><i>Курчин В.П., Акопов А.Л., Кузнецова Т.А.</i> Опухоль верхней легочной борозды (опухоль Панкоста): исторический аспект, термины и определения</p>	565	<p><i>Kurchyn V.P., Akopov A.L., Kuznetsova T.A.</i> Superior Pulmonary Sulcus (Pancoast) Tumor: Historical Aspect, Terms and Definitions</p>
<b>История онкологии</b>		<b>History of oncology</b>
<p><i>Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Комяхов А.В., Семиглазов В.В., Беляев А.М.</i> История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы</p>	571	<p><i>Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Komyakhov A.V., Semiglazov V.V., Beliaev A.M.</i> History of the 1st surgical department of breast tumors</p>



Н.В. Митюшкина<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

## Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства *FGFR*

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

Соматические активирующие изменения генов *FGFR1-4* выявляются в 5–10 % всех опухолей человека. Применение новых селективных *FGFR*-ингибиторов позволяет улучшить результаты лечения местно-распространённого и метастатического уротелиального рака и холангиокарциномы с активирующими изменениями в генах *FGFR2* и *FGFR3*. В рамках клинических испытаний изучаются возможности применения препаратов из этого класса и при других типах новообразований. Для отбора пациентов на лечение таргетными ингибиторами *FGFR*-рецепторов обычно требуется проводить молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани. В настоящем обзоре рассмотрены различные аспекты, связанные с молекулярной диагностикой нарушений в генах семейства *FGFR* при метастатическом уротелиальном раке, холангиокарциноме и некоторых других типах опухолей.

**Ключевые слова:** обзор; молекулярная диагностика; рецептор фактора роста фибробластов; таргетная терапия; *FGFR*-ингибитор  
**Для цитирования:** Митюшкина Н.В., Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика нарушений в генах семейства *FGFR*. Вопросы онкологии. 2023;69(3):364–372. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372

### Введение

Семейство рецепторов фактора роста фибробластов включает четыре основных гена: *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* и *FGFR4*. Эти рецепторы играют важную роль в развитии организма, в процессах восстановления повреждённых тканей, в развитии воспалительной реакции и в регуляции метаболизма [1, 2]. Наследственные активирующие мутации в генах рецепторов фактора роста фибробластов приводят к различным нарушениям формирования костей черепа и скелета (краниостенозу, карликовости), а инактивирующие повреждения могут вызывать врожденный гипогонадотропный гипогонадизм [1–3]. Соматические активирующие изменения генов *FGFR1-*

*4* выявляются в 5–10 % всех опухолей человека [4–6]. Спектр этих изменений чрезвычайно широк — они включают амплификации, точечные мутации и разнообразные генные перестройки. При этом гены *FGFR1* и *FGFR4* наиболее часто подвергаются амплификациям, в то время как активация рецепторов *FGFR2* и *FGFR3* в опухолях чаще всего происходит вследствие точечных мутаций и перестроек [4, 5]. Активированные в результате мутаций, транслокаций или амплификаций *FGFR*-рецепторы могут служить мишенями для таргетных препаратов из группы низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ). Такие препараты можно условно разделить на мультикиназные ингибиторы, воздействующие одновременно на несколько близких по структуре белков, в число которых входят рецепторы из семейства *FGFR*, и селективные *FGFR*-ингибиторы — более новый класс препаратов, специфично подавляющих только активность рецепторов фактора роста фибробластов [6, 7]. Использование мультикиназных ингибиторов, как правило, менее эффективно для подавления активности *FGFR*-рецепторов и часто сопровождается серьёзными побочными эффектами. К препаратам из этой группы относятся понатиниб, довитиниб, ленватиниб, нинтеданиб и ряд других. Ни один из них в настоящее время не рекомендован для терапии опухолей с активирующими изменениями генов семейства *FGFR*. В то же время за период с 2019 по 2022 гг. для клинического применения были одобрены четыре новых препарата из группы селективных ингибиторов рецепторов *FGFR* для лечения метастатического уротелиального рака и холангиокарциномы с мутациями или перестройками, затрагивающими гены *FGFR2* и *FGFR3*. В этой работе будут рассмотрены различные аспекты, связанные с молекулярной диагностикой нарушений в генах семейства *FGFR* при метастатическом уротелиальном раке, холангиокарциноме и некоторых других типах новообразований.

**Изменения в генах рецепторов семейства *FGFR* при уротелиальном раке.** Для уротелиальных опухолей наиболее характерны точечные замены в гене *FGFR3*. По разным данным,

их встречаемость при этом типе новообразований составляет от 15 до 70 %: чаще всего они выявляются на ранних стадиях, в опухолях низкой степени злокачественности, реже — при местнораспространённом и метастатическом раке [8–11]. Кроме того, в исследовании J.P. Sfakianos и соавт. (2015) была выявлена зависимость частоты мутаций *FGFR3* от анатомической локализации опухоли: нарушения чаще выявлялись в опухолях, распложенных в верхних частях уротелиального тракта, чем в новообразованиях мочевого пузыря (21 % и 14 % соответственно) [12]. Однако эта закономерность не была подтверждена в недавней работе, выполненной С.К. Park и соавт. (2022) [11]. Мутации, а также транслокации с участием гена *FGFR3*, обычно обнаруживаются в опухолях с определёнными гистологическими характеристиками, а именно — в новообразованиях, относящихся к люминально-папиллярному подтипу [13, 14]. К наиболее распространённым вариантам мутаций гена *FGFR3* относятся *S249C*, *R248C*, *Y373C* и *S371C*. Эти мутации расположены во внеклеточном домене гена *FGFR3*, их присутствие приводит к лиганд-независимой активации рецептора [15]. Примечательно, что в уротелиальных опухолях эти четыре замены составляют до 80–90 % всех мутаций, выявляемых в гене *FGFR3*. Следующим по частоте генетическим изменением в уротелиальных карциномах являются транслокации с участием генов *FGFR2/FGFR3*, присутствующие в 2–8 % опухолей [9–12]. Наиболее часто выявляются перестройки между генами *FGFR3* и *TACC3*, расположенными на близком расстоянии внутри одной хромосомы; в результате образуются химерные транскрипты, содержащие большую часть гена *FGFR3* (включая киназный домен). Амплификации генов *FGFR2* и *FGFR3* встречаются в уротелиальных карциномах существенно реже. Их клиническое значение в настоящее время неочевидно.

Эрдафитиниб стал первым препаратом из группы специфических ингибиторов киназ FGFR1-4, одобренным управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) к применению у пациентов с местнораспространённым и метастатическим уротелиальным раком с определёнными генетическими изменениями в рецепторах FGFR2 и FGFR3 [16]. Данный препарат получил ускоренное одобрение в 2019 г. на основании клинического испытания второй фазы BLC2001, в результате которого была зарегистрирована частота объективных ответов 40 % и медиана продолжительности безрецидивной выживаемости 5,5 мес., при использовании препарата во второй и последующих линиях терапии [17].

Ограниченный спектр нарушений в генах семейства *FGFR*, характерный для опухолей уротелиального тракта, позволяет использовать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для тестирования этих нарушений. В качестве диагностической тест-системы, рекомендованной FDA для выявления маркеров чувствительности к эрдафитинибу, был зарегистрирован набор реагентов theascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit (QIAGEN Manchester Ltd., Германия). Этот набор позволяет выявлять четыре наиболее распространённые в уротелиальных опухолях миссенс-мутации в гене *FGFR3*: *R248C*, *S249C*, *G370C* и *Y373C*, а также несколько транслокаций: *FGFR3-TACC3v1 (F17;T11)*, *FGFR3-TACC3v3 (F17;T10)*, *FGFR3-BAIAP2L1 (F17;B2)*, *FGFR2-BICC1 (F17;B3)* и *FGFR2-CASP7 (F17;C2)*. Примечательно, что среди пациентов, принявших участие в клиническом испытании BLC2001, объективные клинические ответы были зафиксированы у 4 из 11 (36 %) пациентов с транслокацией *FGFR3-TACC3v1*, но ни у одного из 14 пациентов с другими вариантами транслокаций. В то же время частота объективных ответов среди пациентов с миссенс-мутациями в гене *FGFR3* составила 49 %, и эта частота не зависела от конкретного варианта мутации [17].

Использование ПЦР в клинической диагностике, безусловно, имеет множество преимуществ: данный метод отличает высокая чувствительность, быстрота выполнения анализа и относительно невысокая стоимость. В то же время спектр выявляемых этим методом генетических нарушений, в особенности транслокаций, всегда ограничен известными и/или включёнными в используемый набор вариантами. В связи с этим стоит отметить, что спектр транслокаций с участием генов семейства *FGFR* в уротелиальных карциномах представляется недостаточно полно охарактеризованным в настоящее время. Хотя вариант *FGFR3-TACC3v1*, по-видимому, является самым распространённым, другие варианты перестроек с участием генов *FGFR3* и *TACC3* могут быть также достаточно широко представлены. Так в двух исследованиях, выполненных с использованием секвенирования нового поколения (NGS), суммарно было описано 8 транслокаций *FGFR3-TACC3*; две из них (25 %) содержали «необычные» точки разрыва внутри гена *TACC3* и, соответственно, не могли бы быть обнаружены с использованием набора theascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit [11, 12]. Оценить относительную частоту редких вариантов перестроек *FGFR3-TACC3* в уротелиальных опухолях сложно ввиду немногочисленности проведённых исследований и из-за того, что в публикациях не всегда указываются геномные координаты точек разрыва, либо соответствующие

щие им экзоны генов, участвующих в перестройках. Однако стоит отметить, что в других типах новообразований, таких как опухоли головного мозга и рак лёгкого, показано значительное разнообразие вариантов перестроек между генами *FGFR3* и *TACC3* [18, 19]. Кроме того, работы, проведённые с использованием NGS, демонстрируют значительное разнообразие генов-партнёров, участвующих в перестройках с генами *FGFR2/3* в уротелиальных опухолях [4, 9–11].

**Изменения в генах рецепторов семейства *FGFR* при холангиокарциноме.** Первым препаратом из группы FGFR-ингибиторов, получившим разрешение на клиническое применение в США в 2020 г. для лечения местнораспространённой или метастатической холангиокарциномы, стал пемигатиниб. В клиническом испытании второй фазы FIGHT-202 частота объективных ответов при применении пемигатиниба у пациентов с перестройками гена *FGFR2* составила 36 %, а медиана времени до прогрессирования — 6,9 мес. [20]. Сравнимые показатели в исследовании второй фазы продемонстрировал и другой FGFR-ингибитор — инфигратиниб [21], одобренный FDA в 2021 г. Критерием для назначения обоих препаратов является наличие в опухоли перестроек с участием гена *FGFR2*. Наконец, в сентябре 2022 г. ускоренное одобрение FDA получил ещё один препарат — футибатиниб, который можно отнести к новой группе необратимых ингибиторов FGFR-рецепторов. Кроме того, что его применение в рамках клинических испытаний привело к некоторому увеличению частоты объективных ответов (до 42 %) и медианы времени до прогрессирования (до 8,9 мес.) в сравнении с пемигатинибом и инфигратинибом, в части случаев футибатиниб позволяет преодолеть вторичную резистентность, развившуюся на фоне использования других FGFR-ингибиторов [22–24].

Холангиокарциномы относятся к опухолям билиарного тракта и по анатомической локализации разделяются на внутривнутрипечёчные и внепечёчные. Перестройки с участием гена *FGFR2* наблюдаются почти исключительно во внутривнутрипечёчных карциномах [25, 26], где их частота составляет 5–14 % [13, 25, 27, 28]. Другим фактором, определяющим вероятность обнаружения *FGFR2*-транслокаций, является наличие паразитарной инвазии печени: в опухолях, развившихся на фоне инфицирования печёчным сосальщиком, *FGFR2*-транслокации встречаются редко [26, 27].

В качестве диагностического теста-компаньона для назначения пемигатиниба и инфигратиниба, была зарегистрирована коммерческая платформа FoundationOne CDx (Foundation Medicine, Inc., США) — она представляет со-

бой мультигенную гибридационную NGS-панель, включающую последовательности 324 генов [29]. Анализ, основанный на NGS использовался и при отборе пациентов в клиническое испытание футибатиниба. Необходимость использования методов, основанных на NGS, для выявления перестроек гена *FGFR2* в холангиокарциномах объясняется очень большим количеством возможных генов-партнёров, участвующих в этих перестройках. Так у 107 пациентов, принимавших участие в клиническом испытании пемигатиниба, были выявлены транслокации с участием гена *FGFR2* и 57 различных генов-партнёров [20], а в работе M. Javle и соавт. (2019) упоминается 128 генов-партнёров *FGFR2* по перестройкам [30], обнаруженных при анализе когорты из 3634 случаев холангиокарциномы. Недостатками использования NGS в клинической лабораторной диагностике являются необходимость наличия сложного оборудования, длительность проведения анализа и его сравнительно высокая стоимость. Высокая стоимость проведения теста FoundationOne CDx, в частности, обусловлена исследованием большого количества генных последовательностей, т. к. данный тест предназначен для анализа широкого спектра генетических маркеров в различных типах новообразований. Кроме того, этот анализ выполняется только в лабораториях FoundationOne за рубежом, что дополнительно увеличивает время до получения результата из-за необходимости длительной транспортировки образцов. Разработка небольших NGS-панелей для анализа перестроек с участием гена *FGFR2* и других генетических маркеров, имеющих значение для индивидуализированного подбора терапии при холангиокарциноме, может в дальнейшем сделать подобный тест более доступным. При этом предпочтение должно отдаваться методам NGS-секвенирования РНК: при исследовании перестроек посредством NGS-секвенирования ДНК результат часто оказывается ложно-отрицательным из-за сложностей, возникающих при анализе интронных последовательностей [31, 32]. В качестве альтернативы NGS для анализа перестроек гена *FGFR2* может быть использован метод FISH.

Однако транслокации с участием гена *FGFR2* — не единственное генетическое изменение, способное приводить к лиганд-независимой активации этого рецептора, и опосредовать чувствительность опухолей к FGFR-ингибиторам. В работе D. Zingg и соавт., опубликованной в журнале Nature в августе 2022 года, убедительно продемонстрировано, что потеря 3'-концевой части гена *FGFR2*, включая, полностью или частично, экзон 18, является драйверным собы-

тием канцерогенеза вне зависимости от того, в результате чего это событие произошло — перестройки, частичной амплификации экзонов 1–17, мутации в сайте сплайсинга, нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания внутри экзона 18 [33]. Этим, отчасти, может объясняться наличие у *FGFR2* такого большого числа генов-партнёров и разнообразие точек разрыва внутри этих генов: функции генов-партнёров для активации рецептора *FGFR2* не являются критичными. Более того, перестройки могут происходить без сохранения рамки считывания внутри гена-партнёра; иногда в перестройках гена *FGFR2* участвуют некодирующие геномные последовательности. В своей работе, D. Zingg и соавт. показали, что опухоли, экспрессирующие «укороченный» вариант *FGFR2* ΔE18, чувствительны к *FGFR*-ингибиторам [33]. Практический вывод, который можно сделать по результатам этой работы состоит в том, что при анализе данных NGS-секвенирования обязательно необходимо учитывать все возможные события, которые могут приводить к экспрессии *FGFR2* без 3'-концевой последовательности в холангиокарциномах.

Другая группа мутаций, ассоциированная с чувствительностью холангиокарцином к *FGFR*-ингибиторам, была описана в работе Cleary и соавт. (2021): это небольшие делеции, располагающиеся во внеклеточном домене рецептора *FGFR2* [23]. Описаны и другие мутации во внеклеточном и примембранном доменах *FGFR2*, присутствие которых в опухолях обуславливает чувствительность к данному классу препаратов [34], в то время как мутации, располагающиеся внутри киназного домена, чаще бывают связаны с первичной или вторичной резистентностью [6, 35].

Хотя критерием для отбора пациентов на лечение всеми тремя уже одобренными для клинического применения препаратами (пемигатинибом, инфигратинибом и футибатинибом) является присутствие перестроек с участием гена *FGFR2*, все эти препараты являются также ингибиторами рецепторов *FGFR1* и *FGFR3*, а футибатиниб — ещё и *FGFR4*. Соответственно, выявление активированных форм всех четырёх рецепторов семейства *FGFR* может иметь значение при отборе пациентов на лечение этими препаратами. В связи с этим стоит отметить, что в холангиокарциномах, хотя и с невысокой частотой, встречаются перестройки с участием гена *FGFR3* [28, 30], и очень редко могут быть выявлены *FGFR1*-транслокации [30]. Однако клинические данные о результатах применения *FGFR*-ингибиторов для лечения холангиокарцином с такими типами транслокаций в литературе на настоящий момент отсутствуют.

**Активирующие изменения в генах *FGFR* и перспективы таргетной терапии *FGFR*-ингибиторами при солидных опухолях других типов.** В опухолях лёгкого активирующие изменения в генах *FGFR*-рецепторов выявляются сравнительно редко, однако в плоскоклеточных карциномах их частота может быть существенной. Самыми частыми, по-видимому, являются амплификации гена *FGFR1* (до 20 % случаев плоскоклеточного рака лёгкого) [4, 36–38]. Точечные мутации (преимущественно замены *S249C*, *R248C* и *K650E* в гене *FGFR3*) выявляются при раке лёгкого значительно реже: в опухолях плоскоклеточного типа они обнаруживаются приблизительно в 1,5 % случаев [4, 38]. Частота перестроек генов *FGFR1-4* в плоскоклеточных карциномах, по данным различных исследований, составляет от 0,5 до 5 % [19, 38–40], а в аденокарциномах лёгкого — от < 0,1 % до 0,6 % [19, 38, 39, 41]. В подавляющем большинстве опухолей лёгкого с *FGFR*-транслокациями был выявлен один из вариантов перестройки *FGFR3-TACC3*. В ряде работ были отмечены случаи возникновения этой перестройки *de novo* на фоне лечения *EGFR*-ингибиторами [38, 42]. В этих случаях транслокация *FGFR3-TACC3* служит вероятным механизмом развития вторичной резистентности. Обращает на себя внимание, что в тех работах, где перестройки выявлялись на основе NGS-анализа ДНК [4, 19, 38], их частота оказалась почти на порядок ниже, чем в исследованиях, где материалом для анализа служила ПНК [39–41].

Применение *FGFR*-ингибиторов при раке лёгкого в рамках клинических испытаний оказалось малоэффективно, но при этом у некоторых пациентов наблюдались выраженные и длительные ответы на лечение [43–45]. Отбор пациентов для указанных клинических испытаний производился на основании анализа молекулярных маркеров: в два из них преимущественно входили случаи с амплификациями гена *FGFR1*, критерием включения в третье служил высокий уровень экспрессии мРНК хотя бы одного из генов *FGFR1-4* в опухоли. В связи с этим стоит упомянуть работы, в которых было показано, что экспрессия гена *FGFR1* в опухолях лёгкого слабо коррелирует с количеством копий гена *FGFR1* [37, 46], что позволяет усомниться в целесообразности использования амплификации *FGFR1* в качестве маркера чувствительности к *FGFR*-ингибиторам при раке лёгкого. Недостаточно изученным остаётся вопрос о чувствительности к таргетной терапии опухолей лёгкого с другими изменениями (мутациями, транслокациями) *FGFR*-рецепторов.

Амплификации гена *FGFR1* и, значительно реже, других генов семейства *FGFR* обнаружи-

ваются в 7–15 % опухолей молочной железы [4, 38, 47, 48]. Амплификацию/гиперэкспрессию гена *FGFR1* в первичной опухоли связывают с резистентностью к гормональной терапии и неблагоприятным прогнозом при люминальном типе опухолей [47–50]. Более того, активация генов *FGF/FGFR*, по-видимому, является одним из распространённых механизмов развития вторичной резистентности как к эндокринной терапии, так и к терапии CDK4/6-ингибиторами, которые часто применяются в комбинации при лечении метастатического рака молочной железы, экспрессирующего рецепторы к эстрогену/прогестерону [48, 51, 52]. Р. Мао и соавт. (2020), проведя полноэкзомное секвенирование 60 парных образцов опухолевой ДНК, полученных до начала эндокринной терапии и после развития резистентности, обнаружили у 15 % пациентов амплификацию гена *FGFR1*, у 5 % — амплификацию гена *FGFR2*, у 28 % — амплификацию гена *FGF3* и ещё у 3 % — активирующие мутации в гене *FGFR2* [52]. В половине случаев указанные нарушения были выявлены только в образцах, полученных после развития лекарственной резистентности. Было сделано предположение о том, что использование FGFR-ингибиторов может вернуть чувствительность к эндокринной терапии у части пациентов с развившейся в результате лечения вторичной резистентностью. R.C. Coombes и соавт. (2022) провели клиническое испытание фазы IIa, в процессе которого пациенты с раком молочной железы и резистентностью к ингибиторам ароматазы получали терапию препаратами анастрозол/летрозол в комбинации с селективным ингибитором рецепторов FGFR1-3 AZD4547 [53]. Результаты этого испытания, в целом, показали ограниченную эффективность такого подхода: частота объективных ответов составила лишь 10 %, а медиана безрецидивной выживаемости для всей когорты пациентов — 3 мес. Однако, как и в клинических испытаниях ингибиторов FGFR для лечения рака лёгкого, у небольшой части пациентов наблюдались длительная, год и более, стабилизация процесса или ответ на терапию. Основываясь на анализе экспрессии 2549 генов в образцах опухолей, полученных до начала какой-либо терапии, у 12 пациентов со стабилизацией и у 6 пациентов с прогрессированием заболевания на фоне экспериментального лечения с применением FGFR-ингибитора, авторы исследования попытались найти маркеры, ассоциированные с терапевтическим эффектом. В результате была выделена сигнатура из 6 генов (*CHGA*, *FGF10*, *PTPRC*, *MIA*, *TRIM72* и *SEC14L2*), гиперэкспрессия которых наблюдалась у пациентов с лучшим эффектом от проводимого лечения. Ассоциации с амплификацией

*FGFR1* в плазме крови пациентов в этой работе обнаружено не было.

В опухолях желудка чаще всего выявляются амплификации гена *FGFR2* (их частота у разных авторов варьирует от 3 до 15 % и зависит от выбранного метода анализа и пороговых значений), реже встречаются мутации и перестройки, затрагивающие различные гены семейства *FGFR* [4, 5, 54]. Использование селективных низкомолекулярных FGFR-ингибиторов у пациентов с *FGFR2*-амплификациями оказалось эффективным лишь в малом проценте случаев [54]. Возможное объяснение этому было получено в работе А. Pearson и соавт. (2016), где при использовании экспериментального FGFR-ингибитора AZD4547 ответ на лечение наблюдался лишь у тех пациентов, у которых во всех клетках опухоли присутствовал высокий уровень амплификации *FGFR2* [55]. Интересно, что у всех ответивших на лечение пациентов в этом исследовании также была детектирована экспрессия короткой изоформы FGFR2-C3, лишённой 3'-концевой части. Бемаритузумаб — препарат из нового класса FGFR-ингибиторов, представляющий собой моноклональные антитела к изоформе IIIb рецептора FGFR2. Было проведено клиническое исследование эффективности этого препарата при раке желудка в комбинации с химиотерапией по схеме mFOLFOX6 у пациентов с гиперэкспрессией изоформы FGFR2-IIIb [56]. Гиперэкспрессия этой изоформы, по результатам иммуногистохимического анализа (ИГХ), была обнаружена в 30 % исследованных опухолей. Добавление бемаритузумаба к химиотерапии позволило добиться увеличения медианы продолжительности безрецидивной выживаемости с 7,4 до 9,5 мес. по сравнению с плацебо, но при этом сопровождалось большей частотой нежелательных побочных явлений. Ввиду того, что наблюдаемые различия между группами не достигли уровня статистической значимости, было запланировано клиническое исследование третьей фазы, имеющее целью подтвердить полученный результат.

В глиомах активирующие изменения в генах рецепторов семейства FGFR (в основном, *FGFR1* и *FGFR3*) наблюдаются с частотой около 8 % [4]. В 2022 г. были опубликованы результаты клинического испытания второй фазы по применению инфигратиниба при лечении рецидивирующих глиом головного мозга с такими изменениями [57]. Несмотря на то, что препарат продемонстрировал, в целом, низкую эффективность в данной выборке пациентов (частота объективных ответов — 3,8 % и медиана продолжительности безрецидивной выживаемости — 1,7 мес.), у четырёх из 26 больных был достигнут длительный (более 1 года) контроль над

заболеванием. Интересно, что у трёх из этих четырёх пациентов в опухоли были выявлены мутации в аналогичных позициях внутри киназного домена генов *FGFR1* (K656E, n = 2) и *FGFR3* (K650E, n = 1); других случаев с мутациями в тех же позициях в исследуемой выборке не было. В четвертом случае в опухоли присутствовала транслокация *FGFR3-TACC3* (всего в испытании препарата участвовали 10 пациентов с такими транслокациями).

В 2022 г. были также опубликованы результаты клинических испытаний эффективности пемигатиниба и футибатиниба в терапии солидных опухолей различных локализаций с нарушениями, затрагивающими FGFR-рецепторы или их лиганды [58, 59]. В обоих исследованиях наибольшая доля объективных ответов наблюдалась среди пациентов с холангиокарциномой, у которых в опухоли присутствовала *FGFR2*-транслокация. В то же время, случаи ответа на терапию наблюдались и среди пациентов с другими типами опухолей с самыми разнообразными генетическими нарушениями. Дальнейшее уточнение молекулярно-генетических и гистологических детерминант ответа на терапию FGFR-ингибиторами необходимо для более эффективного назначения этого класса препаратов при широком спектре новообразований. Учитывая, что сейчас различные этапы разработки и клинических испытаний проходят уже более десяти таргетных препаратов, специфично подавляющих активность FGFR-рецепторов, особый интерес представляют работы, направленные на определение и сравнение чувствительности опухолевых клеток с определёнными мутациями и другими изменениями генов семейства *FGFR* к различным FGFR-ингибиторам в условиях *in vitro* [60, 61]. Такие исследования в будущем могут помочь более обоснованно производить назначение определённых препаратов из группы FGFR-ингибиторов пациентам с редкими мутациями/перестройками. Определение маркеров чувствительности и резистентности к FGFR-ингибиторам важно ещё и потому, что применение этих препаратов, даже в случае селективных ингибиторов, почти всегда сопровождается нежелательными побочными явлениями, самыми частыми из которых являются гиперфосфатемия, слабость, диарея, а также различные проявления токсичности в отношении кожных покровов и глаз. В настоящее время представляется обоснованным тестирование нарушений в генах *FGFR1-4* путём включения их в мультигенные NGS-панели при любых типах опухолей, для того, чтобы пациенты с такими нарушениями в дальнейшем могли принять участие в клинических испытаниях новых препаратов из класса FGFR-ингибиторов.

## Заключение

Применение новых селективных FGFR-ингибиторов позволяет улучшить результаты лечения местнораспространённого и метастатического уротелиального рака и холангиокарциномы с активирующими изменениями в генах *FGFR2/3*. Для отбора пациентов на лечение требуется проводить молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани. Оптимальный метод исследования зависит от типа новообразования и используемого для лечения препарата. В уротелиальных опухолях спектр мутаций ограничен, и наиболее практичным методом их тестирования является ПЦР. Для холангиокарцином, напротив, характерно большое разнообразие вариантов транслокаций с участием гена *FGFR2*, и, реже, — *FGFR3*; также в этих опухолях встречаются иные генетические изменения (точечные мутации, делеции), связанные с чувствительностью к таргетной терапии FGFR-ингибиторами. Это обуславливает необходимость использования секвенирования нового поколения (NGS) при молекулярно-генетическом анализе опухолей этого типа. Применение таргетных ингибиторов рецепторов FGFR при других типах новообразований пока осуществляется лишь в рамках клинических испытаний. Низкая частота объективных ответов, регистрируемая в результате этих испытаний, вероятно, объясняется отсутствием эффективных предиктивных маркеров для большинства опухолевых локализаций.

### Участие авторов

Митюшкина Н.В. — поиск и анализ данных литературы, составление черновика статьи;

Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование было поддержано грантом РНФ № 22-15-00487.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Helsten T, Schwaederle M, Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):479-496. doi:10.1007/s10555-015-9579-8.
2. Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):181. doi:10.1038/s41392-020-00222-7.

3. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, et al. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):103–119. doi:10.1530/EJE-18-0764.
4. Helsten T, Elkin S, Arthur E, et al. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):259–267. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.
5. Gu W, Yang J, Wang Y, et al. Comprehensive identification of FGFR1-4 alterations in 5 557 Chinese patients with solid tumors by next-generation sequencing. *Am J Cancer Res.* 2021;11(8):3893–3906.
6. Krook MA, Reeser JW, Ernst G, et al. Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. *Br J Cancer.* 2021;124(5):880-892. doi:10.1038/s41416-020-01157-0.
7. Facchinetti F, Hollebecque A, Bahleda R, et al. Facts and New Hopes on Selective FGFR Inhibitors in Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020;26(4):764-774. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2035.
8. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol.* 2001;158(6):1955–1959. doi:10.1016/S0002-9440(10)64665-2.
9. Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, et al. Next-generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets. *Eur Urol.* 2017;72(6):952-959. doi:10.1016/j.eururo.2017.05.032.
10. Ross JS, Wang K, Khaira D, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer.* 2016;122(5):702-711. doi:10.1002/cncr.29826.
11. Park CK, Cho NH. Differences in genomic profile of high-grade urothelial carcinoma according to tumor location. *Urol Oncol.* 2022;40(3):109.e1–109.e9. doi:10.1016/j.urolonc.2021.08.019.
12. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, et al. Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol.* 2015;68(6):970-977. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.039.
13. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell.* 2017;171(3):540-556.e25. doi:10.1016/j.cell.2017.09.007.
14. Османов ЮИ, Гаибов ЖА, Коган ЕА и соавт. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином. *Архив патологии.* 2019;81(5):35-44 [Osmanov Yul, Gaibov ZhA, Kogan EA, et al. Morphological and immunohistochemical characteristics of the molecular subtypes of urothelial carcinomas. *Archive of Pathology (Arkhiv patologii).* 2019;81(5):35-44 (In Russ.)] doi:10.17116/ptol20198105135.
15. Gallo LH, Nelson KN, Meyer AN, et al. Functions of Fibroblast Growth Factor Receptors in cancer defined by novel translocations and mutations. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(4):425-449. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.03.003.
16. Roubal K, Myint ZW, Kolesar JM. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(5):346–351. doi:10.1093/ajhp/zxz329.
17. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(4):338–348. doi:10.1056/NEJMoa1817323.
18. Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, et al. Detection, Characterization, and Inhibition of FGFR-TACC Fusions in IDH Wild-type Glioma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(14):3307–3317. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2199.
19. Qin A, Johnson A, Ross JS, et al. Detection of Known and Novel FGFR Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer by Comprehensive Genomic Profiling. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):54-62. doi:10.1016/j.jtho.2018.09.014.
20. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
21. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):803-815. doi:10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
22. Goyal L, Shi L, Liu LY, et al. TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2019;9(8):1064–1079. doi:10.1158/2159-8290.CD-19-0182.
23. Cleary JM, Raghavan S, Wu Q et al. FGFR2 Extracellular Domain In-Frame Deletions Are Therapeutically Targetable Genomic Alterations That Function as Oncogenic Drivers in Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2021;11(10):2488–2505. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1669.
24. Rengan AK, Denlinger CS. Robust Response to Fufitinib in a Patient With Metastatic FGFR-Addicted Cholangiocarcinoma Previously Treated Using Pemigatinib. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;1-6. doi:10.6004/jnccn.2021.7121.
25. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2014;59(4):1427–1434. doi:10.1002/hep.26890.
26. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH, et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov.* 2017;7(10):1116–1135. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
27. Kongpetch S, Jusakul A, Lim JQ, et al. Lack of Targetable FGFR2 Fusions in Endemic Fluke-Associated Cholangiocarcinoma. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:628-638. doi:10.1200/GO.20.00030.
28. Zhu Z, Dong H, Wu J et al. Targeted genomic profiling revealed a unique clinical phenotype in intrahepatic cholangiocarcinoma with fibroblast growth factor receptor rearrangement. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101168. doi:10.1016/j.tranon.2021.101168.
29. Takeda M, Takahama T, Sakai K et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. *Oncologist.* 2021;26(4):e588–e596. doi:10.1002/onco.13639.
30. Javle MM, Murugesan K, Shroff RT, et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(15\_suppl):4087.

31. Bruno R, Fontanini G. Next Generation Sequencing for Gene Fusion Analysis in Lung Cancer: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):521. doi:10.3390/diagnostics10080521.
32. Heydt C, Wölwer CB, Velazquez Camacho O, et al. Detection of gene fusions using targeted next-generation sequencing: a comparative evaluation. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):62. doi:10.1186/s12920-021-00909-y.
33. Zingg D, Bhin J, Yemelyanenko J, et al. Truncated FGFR2 is a clinically actionable oncogene in multiple cancers. *Nature*. 2022;608(7923):609-617. doi:10.1038/s41586-022-05066-5.
34. Bitzer M, Spahn S, Babaei S, et al. Targeting extracellular and juxtamembrane FGFR2 mutations in chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5(1):80. doi:10.1038/s41698-021-00220-0.
35. Goyal L, Saha SK, Liu LY, et al. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017;7(3):252–263. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1000.
36. Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2(62):62ra93. doi:10.1126/scitranslmed.3001451.
37. Bogatyrova O, Mattsson JSM, Ross EM, et al. FGFR1 overexpression in non-small cell lung cancer is mediated by genetic and epigenetic mechanisms and is a determinant of FGFR1 inhibitor response. *Eur J Cancer*. 2021;151:136–149. doi:10.1016/j.ejca.2021.04.005.
38. Zhou Z, Liu Z, Ou Q, et al. Targeting FGFR in non-small cell lung cancer: implications from the landscape of clinically actionable aberrations of FGFR kinases. *Cancer Biol Med*. 2021;18(2):490–501. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0120.
39. Wang R, Wang L, Li Y, et al. FGFR1/3 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(15):4107-4114. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0284.
40. Moes-Sosnowska J, Skupinska M, Lechowicz U, et al. FGFR1-4 RNA-Based Gene Alteration and Expression Analysis in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10506. doi:10.3390/ijms231810506.
41. Capelletti M, Dodge ME, Ercan D, et al. Identification of recurrent FGFR3-TACC3 fusion oncogenes from lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6551-6558. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1337.
42. Raphael A, Dudnik E, Hershkovitz D, et al. FGFR fusions as an acquired resistance mechanism following treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) and a suggested novel target in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J Clin Med*. 2022;11(9):2475. doi:10.3390/jcm11092475.
43. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):157–165. doi:10.1200/JCO.2016.67.2048.
44. Aggarwal C, Redman MW, Lara PN Jr, et al. SWOG S1400D (NCT02965378), a phase II study of the fibroblast growth factor receptor inhibitor AZD4547 in previously treated patients with fibroblast growth factor pathway-activated stage IV squamous cell lung cancer (Lung-MAP Substudy). *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1847–1852. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.041.
45. Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1454–1466. doi:10.1016/S1470-2045(19)30412-7.
46. Kotani H, Ebi H, Kitai H, et al. Co-active receptor tyrosine kinases mitigate the effect of FGFR inhibitors in FGFR1-amplified lung cancers with low FGFR1 protein expression. *Oncogene*. 2016;35(27):3587–3597. doi:10.1038/onc.2015.426.
47. Erber R, Rbner M, Davenport S, et al. Impact of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification on the prognosis of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(2):311–324. doi:10.1007/s10549-020-05865-2.
48. Mouron S, Manso L, Caleiras E, et al. FGFR1 amplification or overexpression and hormonal resistance in luminal breast cancer: rationale for a triple blockade of ER, CDK4/6, and FGFR1. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):21. doi:10.1186/s13058-021-01398-8.
49. Shi YJ, Tsang JY, Ni YB, et al. FGFR1 is an adverse outcome indicator for luminal A breast cancers. *Oncotarget*. 2016;7(4):5063-5073. doi:10.18632/oncotarget.6563.
50. Aleksakhina SN, Kramchaninov MM, Mikushina AD, et al. CCND1 and FGFR1 gene amplifications are associated with reduced benefit from aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(4):874-881. doi:10.1007/s12094-020-02481-w.
51. Formisano L, Lu Y, Servetto A, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. *Nat Commun*. 2019;10(1):1373. doi:10.1038/s41467-019-09068-2.
52. Mao P, Cohen O, Kowalski KJ, et al. Acquired FGFR and FGF Alterations Confer Resistance to Estrogen Receptor (ER) Targeted Therapy in ER+ Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(22):5974-5989. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3958.
53. Coombes RC, Badman PD, Lozano-Kuehne JP, et al. Results of the phase IIa RADICAL trial of the FGFR inhibitor AZD4547 in endocrine resistant breast cancer. *Nat Commun*. 2022;13(1):3246. doi:10.1038/s41467-022-30666-0.
54. Ooki A, Yamaguchi K. The beginning of the era of precision medicine for gastric cancer with fibroblast growth factor receptor 2 aberration. *Gastric Cancer*. 2021;24(6):1169–1183. doi:10.1007/s10120-021-01235-z.
55. Pearson A, Smyth E, Babina IS, et al. High-level clonal FGFR amplification and response to FGFR inhibition in a translational clinical trial. *Cancer Discov*. 2016;6(8):838-851. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1246.
56. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1430–1440. doi:10.1016/S1470-2045(22)00603-9.
57. Lassman AB, Sepúlveda-Sánchez JM, Cloughesy TF, et al. Infigratinib in patients with recurrent gliomas and FGFR alterations: a multicenter phase II study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(11):2270–2277. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2664.

58. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, et al. Futibatinib, an Irreversible FGFR1-4 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGF/FGFR Aberrations: A Phase I Dose-Expansion Study. *Cancer Discov.* 2022;12(2):402-415. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0697.
59. Subbiah V, Iannotti NO, Gutierrez M, et al. FIGHT-101, a first-in-human study of potent and selective FGFR 1-3 inhibitor pemigatinib in pan-cancer patients with FGF/FGFR alterations and advanced malignancies. *Ann Oncol.* 2022;33(5):522-533. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.001.
60. Patani H, Bunney TD, Thiagarajan N, et al. Landscape of activating cancer mutations in FGFR kinases and their differential responses to inhibitors in clinical use. *Oncotarget.* 2016;7(17):24252–24268. doi:10.18632/oncotarget.8132.
61. Nakamura IT, Kohsaka S, Ikegami M, et al. Comprehensive functional evaluation of variants of fibroblast growth factor receptor genes in cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2021;5(1):66. doi:10.1038/s41698-021-00204-0.

Поступила в редакцию 08.12.2022  
 Прошла рецензирование 27.01.2023  
 Принята в печать 16.02.2023

*N.V. Mitiushkina<sup>1</sup>, E.N. Imyanitev<sup>1,2</sup>*

### **Molecular diagnostics of aberrations in the *FGFR* family genes**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, the Russian Federation

Somatic activating mutations in *FGFR1-4* genes are detected in 5–10 % of all human tumors. Newly developed selective FGFR inhibitors allow to improve the treatment results for locally advanced and metastatic urothelial cancer and cholangiocarcinoma with specific aberrations in the *FGFR2* and *FGFR3* genes. Clinical trials are investigating the possibility of using FGFR inhibitors for other types of neoplasms as well.

Selection of patients for targeted therapy with FGFR inhibitors normally requires molecular genetic analysis of tumor tissue. Within this review, we discuss various aspects of molecular diagnostics of *FGFR* genes abnormalities in metastatic urothelial cancer, cholangiocarcinoma and other tumors.

**Keywords:** review; molecular diagnostics; fibroblast growth factor receptor; targeted therapy; FGFR inhibitor

**For citation:** Mitiushkina NV, Imyanitev EN. Molecular diagnostics of aberrations in the *FGFR* family genes. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):364–372. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-364-372

### **Сведения об авторах:**

*Митюшкина Наталья Владимировна*, канд. биол. наук, науч. сотр. научной лаборатории молекулярной онкологии, отдел биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>, [nmmail@inbox.ru](mailto:nmmail@inbox.ru).

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

*Mitiushkina Natalia Vladimirovna*, PhD (Bio.), Researcher at the Research Molecular Oncology Laboratory, Research Division of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758, email: [nmmail@inbox.ru](mailto:nmmail@inbox.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>.

*Imyanitov Evgeny Naumovich*, DSc (Med.), Corr. Member of the RAS, Chief of the Research Division of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, Russia 197758, email: [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.



*Н.В. Юнусова<sup>1</sup>, Д.А. Сваровский<sup>1,\*</sup>, А.И. Коновалов<sup>1</sup>,  
Е.А. Сиденко<sup>2</sup>, Ж.А. Старцева<sup>2</sup>*

## **Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта терморрадиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск  
<sup>2</sup>НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск

**Введение.** Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии или химиолучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией, результаты которых свидетельствуют о повышении непосредственной эффективности лучевой терапии, а также увеличении длительности безрецидивного периода для ряда локализаций. Широкое распространение ожирения и других метаболических нарушений (сахарного диабета II типа, метаболического синдрома) у онкологических больных диктует необходимость изучения молекулярных механизмов противоопухолевого эффекта терморрадиотерапии у этой категории больных.

**Цель.** Анализ данных литературы о механизмах противоопухолевого эффекта терморрадиотерапии и механизмах модулирования этого эффекта в условиях наличия метаболических нарушений.

**Методы.** Использованы данные из баз данных внеклеточных везикул (ExoCarta и Vesiclepedia), а также из Pubmed, Clinical Practice guidelines и Sciencedirect.

**Заключение.** Молекулярные механизмы эффективности локальной гипертермии в составе комбинированного лечения у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями недостаточно изучены. Эти механизмы могут быть ассоциированы с особенностями системы репарации ДНК в опухоли при ожирении; с уровнем ассоциированных с терморрадиорезистентностью микроРНК в опухоли, с представленностью микроРНК в циркулирующих внеклеточных везикулах (ВВ) адипоцитарного происхождения, с популяционным составом опухолевых стволовых клеток и адипоцитарных стволовых клеток в микроокружении опухоли, с уровнем адипокинов и составом ВВ плазмы крови.

**Ключевые слова:** локальная гипертермия; химиолучевое лечение; рак; ожирение;

системы репарации ДНК; циркулирующие опухолевые клетки; внеклеточные везикулы; микроРНК; адипокины

**Для цитирования:** Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И., Сиденко Е.А., Старцева Ж.А. Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта терморрадиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями. Вопросы онкологии. 2023;69(3):373-382. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382

### **Введение**

В настоящее время при комбинированном лечении злокачественных новообразований широко используются различные схемы фракционирования лучевой терапии в сочетании с цитостатиками, а также другие радиомодифицирующие агенты. Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии или химиолучевой терапии (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией, результаты которых свидетельствуют о повышении непосредственной эффективности лучевой терапии за счет выраженной регрессии опухоли, а также увеличении длительности безрецидивного периода для ряда локализаций (плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак шейки матки (РШМ), рак прямой кишки (РПК), местнораспространенный рак простаты (РП) высокого риска. В условиях гипертермии, по данным различных авторов, противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается от 1,5–2 до 10–15 раз [1].

Разнообразные метаболические нарушения (ожирение, избыточная масса тела, гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, сахарный диабет второго типа (СД2) и их сочетания в виде метаболического синдрома (МС) широко распространены. К ассоциированным с МС злокачественным новообразованиям относят рак эндометрия (РЭ),

постменопаузальный рак молочной железы, колоректальный рак (КРР) [2].

Некоторые патогенетические аспекты вовлеченности МС в канцерогенез исследованы широко. Это такие факторы как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гипергликемия, часто наблюдаемая гиперэстрогемия, гиперлептинемия, снижение уровня гормона жировой ткани адипонектина. Все эти факторы вовлечены в пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, клеточную подвижность, повреждение молекулы ДНК активными формами кислорода вследствие избытка глюкозы. На клеточные культуры КРР, РМЖ, РП и РЭ было изучено влияние важнейших гормонов жировой ткани лептина и адипонектина на экспрессию транскрипционных и ростовых факторов в опухолях. Спектр выявленных транскрипционных факторов включал AMPK, SREBP-1, PPAR $\alpha$ , STAT3, NF- $\kappa$ B, HIF $\alpha$ -1, ER $\alpha$ , из ростовых факторов наиболее значимыми часто упоминались фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор (VEGF, VEGFR1), инсулиноподобные факторы роста, связывающие их белки и рецептор I типа (IGF-I, IGF-II, IGF-BPs, IGF-IR) [3]. Гипертермическое воздействие частично реализуется через эти же транскрипционные факторы и сигнальные пути. Показано, что гипертермия эффективно ингибирует NF- $\kappa$ B и HIF $\alpha$ -1 сигнальные пути [4], активирует AMPK и инактивирует mTOR и его нижестоящий эффектор S6K. Кроме того, гипертермия усиливала действие метформина на активацию AMPK и инактивацию mTOR и S6K в ER $\alpha$ -позитивных клеточных линиях РМЖ [5]. Гипертермическое воздействие снижало экспрессию VEGF, VEGFR2, IGF-IR в опухолях [6, 7].

Классическое представление о потенцирующем влиянии гипертермии на эффективность радиотерапии базируется на ее плеiotропных эффектах. Тепловой шок в опухолевых клетках вызывает ингибирование синтеза и транскрипции ДНК, процессинга мРНК, блокирует трансляцию и продвижение по клеточному циклу [8]. Ионизирующее излучение вызывает различные повреждения ДНК, в том числе окисление оснований, потеря оснований, одноцепочечные и двухцепочечные разрывы. Дефекты систем репарации, которые восстанавливают двухцепочечные разрывы, которые считаются наиболее смертельными повреждениями, такие как негомлогичное соединение концов и гомологичная рекомбинация, особенно губительны для клеток. Показано, что гипертермия нарушает функцию белков BRCA1 и BRCA2 в клетке, что ухудшает способность репарации двунитевых разрывов ДНК с помощью системы гомологичной рекомбинации

[9]. А при дополнительной потере активности PARP1 (при использовании ингибиторов PARP1), который управляет эксцизионной репарацией оснований и репарацией однонитевых разрывов, увеличивается формирование повреждений, которые репарируются BRCA1- и BRCA2. Как результат, клетки погибают от эндогенного метаболически индуцированного повреждения ДНК. Таким образом, локальная гипертермия может, в значительной степени, имитировать дефицит гомологичной рекомбинации, что может быть важной опцией в лечении определенной категории больных, в том числе и больных с МС [9]. Приведенные данные литературы позволили нам сделать предположение, что наряду с классическими молекулярными механизмами противоопухолевого эффекта термордиотерапии существуют дополнительные, обусловленные наличием ожирения и инсулинорезистентности.

**Особенности системы репарации ДНК в опухоли при ожирении.** Ожирение может приводить к нестабильности генома. Окислительный стресс, воспаление, провоцируемые ожирением, могут приводить к повреждению ДНК и нарушению репаративных механизмов. Ожирение приводит к широкому спектру подобных нарушений. Среди них отмечаются двух- и одноцепочечные разрывы цепи, окисление оснований. Полагают, что связь между нарушениями репарации и ожирением кроется в механизмах хронического воспаления. Активное поглощение адипоцитами различных энергетических субстратов приводит к активации NOX4 (НАДФН-оксидазы 4), индуцируя повышенную выработку активных форм кислорода (АФК), вдобавок ко всему свою роль играют провоспалительные адипокины, о которых будет упомянуто ниже. Они усиливают инфильтрацию жировой ткани иммунными клетками и провоцируют развитие хронического воспаления на фоне ожирения [10]. Активированные макрофаги секретируют различные цитокины, TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), IL-6 (интерлейкин-6), которые могут приводить к повреждению ДНК в клетках, удаленных от источника воспалительной активности [11].

Повреждение ДНК вызывает активацию репаративных систем, однако показано ингибирование некоторых белков системы репарации в ответ на окислительный стресс. Также известно об изменении экспрессии генов репарации на фоне ожирения [12]. Один из потенциальных механизмов заключается в изменении степени метилирования ДНК у субъектов с избыточным весом [13].

Эволюционно возникло несколько способов восстановления поврежденной ДНК (система

репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, система гомологичной рекомбинации, нехомологичное соединение концов и др.). Для опухолей, ассоциированных с ожирением и МС, и, в частности для РЭ и КРР, характерен дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency – MMR-D). При РШМ частота MMR-D достигает 11 % [14]. Вероятность ошибки при репликации ДНК составляет  $10^{-7}$ – $10^{-8}$ , а данная система репарации снижает эту вероятность на порядок. Полагают, что процесс репарации заключается в распознавании дефекта, определении исходной и дочерней нити ДНК, удалении ошибочно включённого нуклеотида и его замена правильным нуклеотидом. Удаляется обычно не только неправильный нуклеотид, но и часть нити ДНК вокруг него, после чего дочерняя нить восстанавливается, используя основную нить как матрицу. Проявлением MMR-D на тканевом уровне являются опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-High).

Показано, что карциномы эндометрия с MSI-High ассоциированы с различными механизмами MMR-D. По сравнению с пациентками с герминогенными ( $n = 25$ ) и соматическими ( $n = 39$ ) мутациями, пациентки РЭ с гиперметилированием промотора гена MLH1 (MutL белок-гомолог 1) ( $n = 120$ ) были старше, более тучны и имели более высокую стадию рака при постановке диагноза ( $p = 0,025$ ). Опухоли эндометрия с гиперметилированием промотора MLH1 были обогащены соматическими мутациями JAK1 (янус-киназа 1) в отличие от опухолей с герминогенными мутациями в системе MMR-D, которые были обогащены патогенными мутациями ERBB2 (рецептор тирозин-протеинкиназы 2). Опухоли эндометрия с гиперметилированием промотора MLH1 продемонстрировали более низкую мутационную нагрузку опухоли и показатели опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с РЭ с герминогенными или соматическими мутациями MMR ( $p < 0,01$ ). Двухлетняя безрецидивная выживаемость была хуже для больных РЭ с гиперметилированием промотора MLH1 по сравнению с группами с герминогенными и соматическими мутациями (70 % против 100 % соответственно) [15, 16].

На основании данных иммуногистохимического исследования ткани КРР у 22 из 32 пациентов (69 %) были обнаружены 2 соматические (опухолевые) мутации в генах MMR, кодирующих белки, которые не детектировались в образцах опухоли. Из 10 оставшихся опухолей 3 имели одну соматическую мутацию в гене MMR с возможной потерей гетерозиготности, которая могла привести к дефициту MMR. Все опухо-

ли, в которых обнаружены соматические мутации MMR, имели гипермутированный фенотип. Таким образом, при КРР опухоли с MSI-High преимущественно возникают не вследствие герминогенных, а вследствие соматических мутаций [17].

Гипертермия используется в сочетании с традиционными противоопухолевыми средствами для усиления их цитотоксичности. Одним из его ключевых событий является синтез белков теплового шока (HSP), которые способны связываться с компонентами системы репарации ДНК, однако связь локальной гипертермии и MMR-D малоизучена. На примере культур колоректальных карцином выявлено, что ко-локализация между HSPs, MLH1 и MSH2 увеличивались в MMR-позитивных клетках. Иммунопреципитация подтвердила взаимодействие между HSP и белками MMR в контрольных и подвергшихся гипертермии клетках. Авторы полагают, что связывание белков системы репарации с HSP может приводить к снижению их функции [18].

**miRNA в ассоциированных с ожирением и МС опухолях.** Термордиотерапия индуцирует множественные изменения в профиле связанных с опухолью miRNA. Например, для miR-23a в клетках карциномы молочной железы, лимфомы и КРР описано увеличение уровня этой РНК, связанное с гиперэкспрессией HSP70 в ответ на гипертермию. Уровень mRNA NOXA, имеющей сайт связывания с miR-23a, снижался, что приводило к повышению устойчивости клеток к гипертермии, т. к. функции NOXA напрямую связаны с апоптотической активностью клетки [19].

Для клеток колоректальной карциномы HCT116 показана гиперэкспрессия miR-34a в ответ на гипертермию, что приводит к апоптозу и ингибированию пролиферативной активности опухолевых клеток, что в конечном итоге приводит к активации транскрипции p53 [20]. Повышенный уровень miR-106b ассоциировался с химиорезистентностью колоректальной карциномы HT29 [21].

В исследовании X.D. Yang и соавт. (2015) изучено изменение экспрессии множества miRNA для линий КРР после облучения. Наблюдались изменения для гипер-экспрессируемых, таких как hsa-miR-373-3p, hsa-miR-372, hsa-miR-409-3p и других, так и для низко-экспрессируемых, таких как hsa-miR-145-5p, hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100 [22]. Радиосенсибилизация опухоли при гиперэкспрессии в ней miRNA-506 ассоциировалась с подавлением экспрессии генов виментина, тетраспанина CD151 и Snai2 [23]. Список индуцированных гипертермией и радиотерапией miРНК в культурах опухолевых клеток представлен в табл. 1.

В то же время микроРНК адипоцитарного происхождения, как свидетельствуют данные литературы, оказывают существенное влияние на течение опухолевого процесса, причем различные микроРНК оказывают как промотирующее, так и ингибирующее влияние на опухоль (табл. 2).

МикроРНК адипоцитарного происхождения обычно достигают опухолевых клеток в составе циркулирующих внеклеточных везикул (ВВ), кроме того, эти микроРНК могут эффективно интернализироваться также клетками опухолевого микроокружения [37].

**Таблица 1. Индуцированные гипертермией изменения в профиле miRNA опухолей**

Индуцированные гипертермией изменения в профиле miRNA			
miRNA	Источники miRNA (клеточные культуры)	Эффекты	Ссылки
miR-23a	Карциномы молочной железы, колоректальные карциномы, лимфомы	Высокие уровни miR-23a, обусловленные гиперэкспрессией HSP70 приводят к снижению mRNA NOXA, который имеет miR-23a связывающий сайт. NOXA связан напрямую с апоптозом. Соответственно, гиперэкспрессия этой микроРНК ответственна за высокую устойчивость клеток к повреждающему действию температуры	[19]
miR-34a	Колоректальная карцинома HCT116/ Colorectal carcinoma HCT116	Гипертермия индуцирует гиперэкспрессию этой микроРНК, что индуцирует апоптоз и ингибирует пролиферацию, соответственно это ведет к транскрипционной активации p53	[20]
Индуцированные радиотерапией изменения в профиле miRNA (только для KPP)			
miR-106b	Колоректальная карцинома HT29	Связана с радиорезистентностью, идентифицированы таргетные гены PTEN и p21	[21]
miR-100	7 линий колоректальных карцином	В первой цитируемой статье приведен список из 33 оверэкспрессируемых и даун-экспрессируемых микроРНК, экспрессия которых изменилась после облучения. Гиперэкспрессия miR-100 сенситизирует CCL-244 клетки после облучения (связана с радиочувствительностью KPP). В других культурах карцином кишечника после облучения экспрессия miR-100 может снижаться, что приводит к радиорезистентности	[22]
miR-124	Колоректальные карциномы (SW480, SW620, LOVO), клинические образцы колоректального рака	Связана с радиорезистентностью	[25]
miR-506	Колоректальные карциномы SW480, HCT116, HT29, SW837, карцинома молочной железы MDA-MB-	Связана с радиочувствительностью miR-506 подавляет экспрессию мезенхимальных генов Vimentin, Snai2, CD151, повышает чувствительность клеток колоректальных карцином к оксалиплатину через супрессию гена белка множественной лекарственной устойчивости 1 (P-гликопротеина)	[23, 26, 27]

**Таблица 2. Влияние микроРНК адипоцитарного происхождения на показатели опухолевого роста, инвазивности и химиорезистентности**

miRNA	Источники miRNA	Реципиент	Эффекты	Ссылки
miR-27a-3p	Экзосомы адипоцитарного происхождения больных с аденокарциномой легких	Культура лимфоцитов селезенки мышей C67/BL6	Ингибирование пролиферации ICOS+ Т-клеток и секреции IFN-гамма	[28]
miR-122	Экзосомы, полученные из модифицированной культуры АСК	Культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы от пациентов	Увеличение чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии	[29]
miR-503-3p	Экзосомы из АСК больных раком молочной железы	Клеточные линии рака молочной железы и кишечника MCF7, BT-474, HCT-15 и COLO 205	Подавление опухолевого роста	[30]
miR-3184-5p, miR-181c-3p	Культура адипоцитов 3T3-L1	Клеточная линия рака молочной железы MDA-MB-231	Снижение пролиферативной и инвазивной активности клеток рака молочной железы	[31]
miR-23a/b	Экзосомы адипоцитарного происхождения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой	Культуры клеток гепатоцеллюлярной карциномы от пациентов	Усиление роста и миграции клеток гепатоцеллюлярной карциномы	[32]
miR-199a	Экзосомы адипоцитарного происхождения от пациентов, перенесших липосакцию	Клеточные линии гепатоцеллюлярной карциномы Huh7, SMMC-7721 и PLC/PRF/5	Усиление сенсбилизации опухоли к доксорубину	[33]
miR-144, miR-126	Экзосомы адипоцитарного происхождения пациентов с раком молочной железы	MCF-7, MDA-MB-231 и HEK 293T	Усиление прогрессирования опухоли	[34]
miR-302b	Клеточная культура, полученная из жировой ткани пациентов после мастэктомии	Клеточные линии рака молочной железы MDA-MB-231, MCF-7, и T47D	Усиление секреции провоспалительных цитокинов опухолью	[36]

Примечание: АСК — адипоцитарные стволовые клетки

**Значение стволовых клеток жировой ткани в модификации терморрадиотерапии.** Адипоциты жировой ткани являются важным элементом формирования опухолевого микроокружения. Основную роль в опухолевой прогрессии адипоциты осуществляют при помощи собственных стволовых клеток. Жировая ткань богата как мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК), так и стволовыми клетками, собственно, адипоцитарного происхождения (АСК). Внеклеточные везикулы, содержащие АСК/ММСК, способны мигрировать в злокачественные новообразования и стимулировать развитие опухоли. Среди механизмов отмечена индукция секреции большого разнообразия активных факторов. Так ММСК запускают выработку хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL7, SDF1, некоторых цитокинов, таких как IL6, IL8, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста и др. [38]. Ассоциированные с опухолью секретлируемые факторы и непосредственные контакты между раковыми клетками и АСК приводят к появлению раково-ассоциированной популяции ММСК. Эти клетки, как полагают, могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью адипоциты и фибробласты, следовательно, ММСК играют ключевую роль в создании опухолевого микроокружения [39].

Подвергнутые гипертермии ММСК способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток при помощи механизмов ареста клеточного цикла или индукции некроза и апоптоза. В этом же исследовании показано, что подвергнутые гипертермии ММСК вызывают деградацию цитоскелета и ядерную конденсацию в клетках опухоли и ее микроокружения, экспрессируя различные цитокины, такие как IGFBP-4, NT-3, IL-6, BDNF [40]. Таким образом, можно заключить, что стволовые клетки, в т. ч. адипоцитарного происхождения, не только участвуют в построении опухолевого микроокружения, но и проявляют противоопухолевую активность, и могут являться потенциальными усилителями ответа опухоли на терапию на фоне адьювантной гипертермии.

**Циркулирующие опухолевые клетки на фоне метаболических изменений: связь с эффективностью локальной гипертермии и терморрадиотерапии.** Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) представляют собой популяцию опухолевых клеток, способных выживать в крови и индуцировать начало метастазирования. Реализация этих свойств во многом возможна благодаря присутствию среди ЦОК стволовых клеток опухоли. В настоящее время не доказано наличие связи ЦОК с метаболическим статусом пациента. В исследовании Фауаџи и соавт. (2017) показано, что индекс массы тела (ИМТ),

являющийся одним из основных критериев наличия МС, не связан с вероятностью появления ЦОК после операции у больных РМЖ. Кроме того, ЦОК, являясь негативным прогностическим маркером у пациентов без ожирения, не является таковым для пациентов с избыточной массой тела [41].

В настоящее время имеется крайне ограниченное число публикаций об изменении статуса популяции ЦОК в процессе применения гипертермии в лечении опухолей. Исследование J. Melero и соавт. (2016) показало, что применение комбинации циторедуктивного оперативного вмешательства с внутрибрюшинной гипертермической терапией (HIPEC) у пациентов с карциноматозом брюшины, индуцированным КРР, ассоциировано с постоперационным снижением количества ЦОК в крови [42]. Другое исследование продемонстрировало уменьшение количества ЦОК у мышей с раком поджелудочной железы в ответ на гипертермию, индуцированную магнитным полем [43]. Таким образом, вопрос об изменении статуса ЦОК на фоне метаболических изменений при гипертермии остается открытым и не до конца изученным.

**Секретлируемые жировой тканью гормоны как модификаторы эффективности терморрадиотерапии.** Жировая ткань является полноценным участником эндокринной системы, а сами адипоциты участвуют в формировании опухолевого микроокружения. Ключевые гормоны жировой ткани — это лептин, адипонектин, резистин, висфатин, апелин, IL-6 и др.

При взаимодействии со своим рецептором лептин способен инициировать фосфорилирование JAK2 (янус-киназа 2) в цитозоле клеток. Существуют, по крайней мере, три ключевых механизма действия лептина на опухоль, которые могут иметь место при наличии ожирения или МС. Ras/Raf сигналы в ответ на фосфорилирование JAK2 активируются и индуцируют активность MAPK (митоген-активированная протеинкиназа), а также опухолевого супрессора p38. Также активируются факторы транскрипции STAT3 (белок-активатор транскрипции 3) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), стимулирующие клеточный рост и пролиферацию [44].

Адипонектин — гормон, который вовлекается в обмен глюкозы и липидов, адипонектин является одним из звеньев в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета [45]. Адипонектин действует через свои рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, встречающиеся в мышцах, печени, гипоталамусе, печени, эндотелии и других тканях, в частности, в ткани опухолей [46, 47]. Его эффект противоположен действию лептина, поэтому адипонектин часто рассматривается как белок с антипролиферативной, антиангиогенной

функциями, он также способствует индукции апоптоза.

Апелин — является пептидным гормоном, связанным с G-белковым рецептором. Эффекты апелина заключаются в участии в секреции инсулина, пролиферации эпителиальных клеток и цитокиновой регуляции. В норме этот гормон призван контролировать нормальный вес у здоровых людей, чаще всего его увеличение диагностируют у людей с СД2 [48]. Отмечают роль апелина в лимфогенном метастазировании злокачественных опухолей через рецепторы, локализующиеся на эндотелии лимфатических сосудов, что приводит к активации ERK и PI3K, способствуя клеточной пролиферации, миграции и возрастанию выживания клеток [49].

Висфатин является белком с молекулярной массой 52 кДа, осуществляющим иммунную функцию через стимуляцию синтеза цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1B, IL-6 [50]. Секреция висфатина ассоциирована с повышенной выживаемостью клеток опухоли. Также действуя на Beta-1 интегринавый рецептор, висфатин активирует MAP-киназу и ER-киназу, что приводит к активации ядерных факторов транскрипции AP-1 и NF-kB, регулирующих уровень стромального фактора SDF-1 — хемокина, в норме ответственного за процессы онтогенеза и гемопоэза, который в некоторых случаях может стимулировать пролиферацию клеток, что приводит к увеличению выживаемости опухоли и способствует миграции клеток [50].

Резистин — белок с молекулярной массой 12,5 кДа, связанный с механизмами инсулинорезистентности. Полагают, что его роль в канцерогенезе опосредована действием активированного резистинового рецептора TLR4, что приводит к последующей активации PI3K- и MAPK-каскадов, приводящих к активации разнообразных факторов трансляции в ядре. В конечном итоге, высокие уровни резистина у онкологических больных на фоне ожирения приводят к усилению адгезии опухолевых клеток на эндотелии, принимают участие в метастазировании, а также способствуют увеличению уровня АФК [51].

В контексте модулирования этими гормонами эффективности термордиотерапии необходимо отметить, что гипертермическое воздействие на опухоль частично опосредуется через транскрипционные факторы и сигнальные пути, индуцируемые гормонами жировой ткани, а суммарный эффект этих воздействий, по-видимому, может регулироваться как количеством жировой ткани, так и наличием/отсутствием инсулинорезистентности [3].

**Циркулирующие внеклеточные везикулы в условиях ожирения и МС: связь с эффективностью локальной гипертермии и термордиотерапии.** Опухолевые клетки, подвергающиеся

воздействию высоких температур и радиации в процессе радиотерапии с локальной гипертермией, высвобождают большое количество ВВ [52]. ВВ являются мембранными структурами клеточного происхождения, содержат белки и некодирующие РНК. Если говорить об ассоциации ВВ с метаболическими нарушениями у пациентов со злокачественными новообразованиями, то стоит упомянуть, что адипоциты, как и сами опухолевые клетки, тоже способны к продукции ВВ. Классическим маркером экзосом адипоцитарного происхождения является белок FABP4 (fatty acid binding protein 4), обнаруживаемый на мембранах экзосом в больших количествах [53]. В связи с тем, что ожирение является ключевым фактором в прогрессировании некоторых опухолей, изучение экзосом адипоцитарного происхождения представляет особый интерес для обозначения прогноза течения онкологического заболевания и эффективности его лечения [54]. МикроРНК адипоцитарного происхождения оказывают существенное влияние на течение опухолевого процесса (см. табл. 2), причем считается, что упакованные в ВВ микроРНК стабильны и функционально активны [37].

Можно предположить, что при наличии гипергликемии или СД2 влияние циркулирующих ВВ на эффективность термордиотерапии будет обусловлено их влиянием на моноциты крови. В работе D.W. Freeman и соавт. (2018) показано, что ВВ от пациентов с СД2, который часто ассоциируется с ожирением, предпочтительно интернализировались моноцитами (преимущественно классическими и переходными, и в меньшей степени, неклассическими фракциями моноцитов) и В-клетками по сравнению с эугликемическими пациентами. Анализ экспрессии генов моноцитов с интернализированными диабетическими ВВ показал, что этот процесс усиливает регуляцию антиапоптотических генов в моноцитах. Так как регуляция апоптоза является основным фактором дифференцировки моноцитов в дендритные клетки, то снижение апоптоза, вызванное воздействием диабетических ВВ, может привести к усилению дифференцировки моноцитов. Кроме того, выявлено увеличение IL-2, IL-4, и IL-12p70 в диабетических ВВ и уровня IL-2 в средах от моноцитов, обработанных этими везикулами, что свидетельствует о возможности везикул модифицировать воспалительный ответ [55]. Показано, что ВВ от больных с диабетом при интернализации клетками могут ослаблять процессы, связанные с регуляцией окислительного стресса (регуляция окислительно-восстановительного потенциала клеток, метаболизм глутатиона) [57]. Таким образом, интернализация ВВ, продуцирующихся в условиях гипергликемии, ожирения и инсу-

линорезистентности подавляет пути реакции на окислительный стресс в моноцитах, что может сопровождаться дефектами фагоцитоза.

Кроме того, проангиогенные белки семейства MMPs, которые экспрессируются на адипоцитарных ВВ, могут, с одной стороны, отражать ангиогенез в опухоли, с другой стороны, ремоделировать микроокружение опухоли и способствовать опухолевой прогрессии [54].

**Воспалительное опухолевое окружение на фоне метаболических изменений: возможная связь с эффектами локальной гипертермии или терморадииотерапии.** Связь воспаления с развитием опухолевого процесса изучается довольно давно. Полагают, что она опосредована провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6, хемокинами, инфекционными агентами, иммунными клетками, например, макрофагами и дендритными клетками, активно участвующими как в процессе воспаления, так и в обеспечении противоопухолевого иммунитета [57]. Хроническое воспаление малых градаций в жировой ткани является важным фактором, вызывающим развитие инсулинорезистентности. Так Z.B. Deng и соавт. (2009) обнаружили, что экзосомы, секретруемые жировой тканью мышей с ожирением, индуцируют активацию макрофагов через путь TLR4/TRIF, а ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) в этих экзосомах играет роль в индукции макрофагов, активируя их, а также способствуют поляризации макрофагов в M1, которые секретуют провоспалительные цитокины и экзосомы [57].

Комбинация радиотерапии с гипертермией индуцирует HSP70-зависимое созревание дендритных клеток и способствует выработке провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками [58]. Команда китайских исследователей во главе с Po-Ming Chen предлагает использовать низкотемпературную гипертермию в комбинации с иммунотерапией для создания противораковых вакцин. Они связывают свое предположение с ключевыми для гипертермии свойствами, заключающимися в изменении статуса опухолевого микроокружения с иммуносупрессивного на иммуногенное [59].

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что молекулярные механизмы эффективности локальной гипертермии в составе комбинированного лечения у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями изучены недостаточно. Эти механизмы могут быть ассоциированы с особенностями системы репарации ДНК в опу-

холи при ожирении; с уровнем ассоциированных с терморезистентностью микроРНК в опухоли, с представленностью микроРНК в циркулирующих внеклеточных везикулах (ВВ) адипоцитарного происхождения, с популяционным составом опухолевых стволовых клеток и адипоцитарных стволовых клеток в микроокружении опухоли, с уровнем адипокинов и составом ВВ плазмы крови.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00085, <https://rscf.ru/project/23-25-00085/>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):5-9 [Choyznzonov EL, Startseva ZA, Mukhamedov MR et al. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian journal of oncology. 2014;(5):5-9 (In Russ.)].
2. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. Diabetes Care. 2012;35(11):2402-2411. doi:10.2337/dc12-0336.
3. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г. и др. Ассоциированные с метаболическим синдромом злокачественные новообразования: особенности транскрипционных и ростовых факторов. Вопросы онкологии. 2017;(6):817-823. [Yunusova NV, Kondakova IV, Afanasiev SG, et al. Malignant tumors associated with metabolic syndrome: the expression profile of the transcriptional and growth factors. Voprosy Onkologii. 2017;(6):817-823 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-6-817-823.
4. Janus P, Stokowy T, Jaksik R, et al. Cross talk between cytokine and hyperthermia-induced pathways: identification of different subsets of NF- $\kappa$ B-dependent genes regulated by TNF $\alpha$  and heat shock. Mol Genet Genomics. 2015;290(5):1979-1990. doi:10.1007/s00438-015-1055-1.
5. Lee H, Park HJ, Park CS, et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined. PLoS One. 2014;9(2):e87979. doi:10.1371/journal.pone.0087979.
6. Xue N, Lai F, Du T, et al. Chaperone-mediated autophagy degradation of IGF-1R $\beta$  induced by NVP-AUY922 in pancreatic cancer. Cell Mol Life Sci. 2019;76(17):3433-3447. doi:10.1007/s00018-019-03080-x.
7. Wang G, Xu D, Chai Q, et al. Magnetic fluid hyperthermia inhibits the growth of breast carcinoma and downregulates vascular endothelial growth factor expression. Oncol Lett. 2014;7(5):1370-1374. doi:10.3892/ol.2014.1893.
8. Kaur P, Hurwitz MD, Krishnan S, Asea A. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer. Cancers (Basel). 2011;3(4):3799-3823. doi:10.3390/cancers3043799.

9. van den Tempel N, Odijk H, van Holthe N, et al. Heat-induced BRCA2 degradation in human tumours provides rationale for hyperthermia-PARP-inhibitor combination therapies. *International Journal of Hyperthermia*. 2017;34(4):407-414. doi:10.1080/02656736.2017.1355487.
10. Han CY. Roles of reactive oxygen species on insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):272. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.272.
11. Tiveron RDR, Costa DA, Leite MDI, et al. Evaluation of cell damage and modulation of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in macrophages exposed to PpIX-mediated photodynamic therapy. *Braz J Biol*. 2020;80(3):497-505. doi:10.1590/1519-6984.193748.
12. McAdam E, Brem R, Karran P. Oxidative stress-induced protein damage inhibits DNA repair and determines mutation risk and therapeutic efficacy. *Molecular Cancer Research*. 2016;14(7):612-622. doi:10.1158/1541-7786.mcr-16-0053.
13. Zwamborn RAJ, Sliker RC, Mulder PCA, et al. Prolonged high-fat diet induces gradual and fat depot-specific DNA methylation changes in adult mice. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/srep43261.
14. Noh JJ, Kim MK, Choi MC, et al. Frequency of Mismatch Repair Deficiency/High Microsatellite Instability and Its Role as a Predictive Biomarker of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecologic Cancers. *Cancer Res Treat*. 2022;54(4):1200-1208. doi:10.4143/crt.2021.828.
15. Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, et al. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(19):4302-4311. doi:10.1158/1078-0432.ccr-22-0713.
16. Metcalf AM, Spurdle AB. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review. *Familial Cancer*. 2013;13(1):1-12. doi:10.1007/s10689-013-9671-6.
17. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1308-1316.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.041.
18. Sottile ML, Losinno AD, Fanelli MA, et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines. *International Journal of Hyperthermia*. 2015;31(5):464-475. doi:10.3109/02656736.2015.1026848.
19. Roufayel R, Johnston DS, Mosser DD. The elimination of miR-23a in heat-stressed cells promotes NOXA-induced cell death and is prevented by HSP70. *Cell Death Dis*. 2014;5(11):e1546-e1546. doi:10.1038/cddis.2014.484.
20. Luo Z, Zheng K, Fan Q, et al. Hyperthermia exposure induces apoptosis and inhibits proliferation in HCT116 cells by upregulating miR-34a and causing transcriptional activation of p53. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):5379-5386. doi:10.3892/etm.2017.5257.
21. Zheng L, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-106b induces cell radioresistance via the PTEN/PI3K/AKT pathways and p21 in colorectal cancer. *J Transl Med*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12967-015-0592-z.
22. Yang XD, Xu XH, Zhang SY, et al. Role of miR-100 in the radioresistance of colorectal cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2015;5(2):545-559.
23. Zhou H, Lin C, Zhang Y, et al. miR-506 enhances the sensitivity of human colorectal cancer cells to oxaliplatin by suppressing MDR1/P-gp expression. *Cell Prolif*. 2017;50(3):e12341. doi:10.1111/cpr.12341.
24. Ma W, Yu J, Qi X, et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb. *Oncotarget*. 2015;6(18):15984-15994. doi:10.18632/oncotarget.3762.
25. Feng Y, Jiang W, Zhao W, et al. miR-124 regulates liver cancer stem cells expansion and sorafenib resistance. *Experimental Cell Research*. 2020;394(2):112162. doi:10.1016/j.yexcr.2020.112162.
26. Arora H, Qureshi R, Park WY. miR-506 regulates epithelial mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2013;8(5):e64273. doi:10.1371/journal.pone.0064273 506.
27. Liao F, Chen X, Peng P, et al. RWR-algorithm-based dissection of microRNA-506-3p and microRNA-140-5p as radiosensitive biomarkers in colorectal cancer. *Aging*. 2020;12(20):20512-20522. doi:10.18632/aging.103907.
28. Fan X, Wang J, Qin T, et al. Exosome miR-27a-3p secreted from adipocytes targets ICOS to promote antitumor immunity in lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2020;11(6):1453-1464. doi:10.1111/1759-7714.13411.
29. Lou G, Song X, Yang F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*. 2015;8:122. doi:10.1186/s13045-015-0220-7.
30. Seo M, Kim SM, Woo EY, et al. Stemness-Attenuating miR-503-3p as a Paracrine Factor to Regulate Growth of Cancer Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4851949. doi:10.1155/2018/4851949.
31. Rajarajan D, Selvarajan S, Charan Raja MR, et al. Genome-wide analysis reveals miR-3184-5p and miR-181c-3p as a critical regulator for adipocytes-associated breast cancer. *J. Cell Physiol*. 2019;234(10):17959-17974. doi:10.1002/jcp.28428.
32. Liu Y, Tan J, Ou S, et al. Adipose-derived exosomes deliver miR-23a/b to regulate tumor growth in hepatocellular cancer by targeting the VHL/HIF axis. *J. Physiol. Biochem*. 2019;75(3):391-401. doi:10.1007/s13105-019-00692-6.
33. Lou G, Chen L, Xia C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2020;39(4) doi:10.1186/s13046-019-1512-5.
34. Wu Q, Li J, Li Z, et al. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2023;12:42(1):17.
35. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b-Mediated Malignant Progression. *Cancer Res*. 2016;76(2):491-504. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-0927.
36. Roufayel R, Johnston DS, Mosser DD. The elimination of miR-23a in heat-stressed cells promotes NOXA-induced cell death and is prevented by HSP70. *Cell Death Dis*. 2014;5(11):e1546-e1546. doi:10.1038/cddis.2014.484.
37. Yunusova NV, Dandarova EE, Svarovsky DA, et al. Production and Internalization of Extracellular Vesicles in Norm and under Conditions of Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Biochem Moscow Suppl Ser B*. 2022;16(2):104-112. doi:10.1134/s199075082202010x.

38. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449(7162):557-563. doi:10.1038/nature06188.
39. Wu Q, Li B, Li Z, et al. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0778-6.
40. Cho JA, Park H, Kim HK, et al. Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line. *Cancer*. 2008;115(2):311-323. doi:10.1002/cncr.24032.
41. Fayanju OM, Hall CS, Bauldry JB, et al. Body mass index mediates the prognostic significance of circulating tumor cells in inflammatory breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2017;214(4):666-671. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.06.005.
42. Melero JT, Ortega FG, Gonzalez AM, et al. Prognostic factor analysis of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with peritoneal carcinomatosis of colon cancer origin treated with cytoreductive surgery plus an intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure (CRS + HIPEC). *Surgery*. 2016;159(3):728-735. doi:10.1016/j.surg.2015.09.013.
43. Tansi FL, Maduabuchi WO, Hirsch M, et al. Deep-tissue localization of magnetic field hyperthermia using pulse sequencing. *International Journal of Hyperthermia*. 2021;38(1):743-754. doi:10.1080/02656736.2021.1912412.
44. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013;7(2):207-222. doi:10.1007/s11684-013-0263-5.
45. Achari A, Jain S. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *IJMS*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321.
46. Mauro L, Naimo GD, Ricchio E, et al. Cross-Talk between Adiponectin and IGF-IR in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2015;5. doi:10.3389/fonc.2015.00157.
47. Tugutova EA, Tamkovich SN, Patysheva MR, et al. Relation between tetraspanin-associated and tetraspanin-non-associated exosomal proteases and metabolic syndrome in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):809-815. doi:10.31557/apjcp.2019.20.3.809.
48. Li C, Cheng H, Adhikari BK, et al. The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.820002.
49. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget*. 2014;5(12):4426-4437. doi:10.18632/oncotarget.2032.
50. Wang YF, Hung AC, Lo S, Yuan SSF. Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Letters*. 2021;498:229-239. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.045.
51. Yang CC, Chang SF, Chao JK, et al. Activation of AMP-activated protein kinase attenuates hepatocellular carcinoma cell adhesion stimulated by adipokine resistin. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-112.
52. Xu D, Tang WJ, Zhu YZ, et al. Hyperthermia promotes exosome secretion by regulating Rab7b while increasing drug sensitivity in adriamycin-resistant breast cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2022;39(1):246-257. doi:10.1080/02656736.2022.2029585.
53. Furuhashi M, Hiramitsu S, Mita T, et al. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(12):2372-2380. doi:10.1194/jlr.m059469.
54. Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Дандарова Е.Э. и др. Матриксные металлопротеиназы и белки теплового шока на внеклеточных везикулах у больных колоректальным раком: связь с метаболическим статусом. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(3):38-48 [Yunusova NV, Svarovsky DA, Dandarov EE, et al. Matrix metalloproteinases and heat shock proteins on extracellular vesicles in colorectal cancer patients: association with metabolic status. *Usp mol onkol*. 2022;9(3):38-48 (In Russ.)]. doi:10.17650/2313-805X-2022-9-3-38-48.
55. Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, et al. Altered extracellular vesicle concentration, cargo, and function in diabetes. *Diabetes*. 2018;67(11):2377-2388. doi:10.2337/db17-1308.
56. Bauer S, Wanninger J, Neumeier M, et al. Elevated free fatty acids and impaired adiponectin bioactivity contribute to reduced SOD2 protein in monocytes of type 2 diabetes patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;90:101-6. doi:10.1016/j.yexmp.2010.10.010.
57. Singh N, Baby D, Rajguru J, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18(3):121. doi:10.4103/aam.aam\_56\_18.
58. Schildkopf P, Frey B, Ott OJ, et al. Radiation combined with hyperthermia induces HSP70-dependent maturation of dendritic cells and release of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells and macrophages. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;101(1):109-115. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.056.
59. Chen PM, Pan WY, Wu CY, et al. Modulation of tumor microenvironment using a TLR-7/8 agonist-loaded nanoparticle system that exerts low-temperature hyperthermia and immunotherapy for in situ cancer vaccination. *Biomaterials*. 2020;230:119629. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119629.

Поступила в редакцию 25.01.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

*N.V. Yunusova<sup>1</sup>, D.A. Svarovsky<sup>1,\*</sup>, A.I. Kononov<sup>1</sup>,  
E.A. Sidenko<sup>2</sup>, Z.A. Startseva<sup>2</sup>*

### **Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

**Introduction.** Of particular interest are studies on the use of external beam radiation therapy or chemoradiotherapy in combination with local hyperthermia, the results of which indicate an increase in the immediate effectiveness of radiation therapy, as well as an increase in the duration of the relapse-free period for a number of tumor localizations. The widespread prevalence of obesity and other metabolic disorders (type II diabetes mellitus, metabolic syndrome) in cancer

patients necessitates the study of the molecular mechanisms of the antitumor effect of thermoradiotherapy in this patient population.

**Aim.** To analyze literature data on the mechanisms of the anti-tumor effect of thermoradiotherapy and the modulation of this effect in the presence of metabolic disorders.

**Methods.** The study used data from the extracellular vesicle databases (ExoCarta and Vesiclepedia), as well as from Pubmed, Clinical Practice guidelines, and Sciencedirect.

**Conclusion.** Molecular mechanisms underlying the efficacy of local hyperthermia as part of combined treatment in patients with malignant neoplasms and metabolic disorders are studied insufficiently. These mechanisms could be linked to the characteristics of the DNA repair system in tumors during obesity. Ad-

ditionally, the levels of microRNAs associated with thermoradioresistance in tumors, the presence of microRNAs in circulating adipocyte-derived extracellular vesicles (EVs), the population composition of tumor stem cells and adipocytic stem cells in the tumor microenvironment, and the levels of adipokines and the composition of plasma EVs may also play a role.

**Keywords:** local hyperthermia; chemoradiotherapy; cancer; obesity; DNA repair systems; circulating tumor cells; extracellular vesicles; microRNA; adipokines

**For citation:** Yunusova NV, Svarovsky DA, Kononov AI, Sidenko EA, Startseva ZA. Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):373–382. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382

### Сведения об авторах

*Юнусова Наталья Валерьевна*, д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>, [BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru](mailto:BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru).

\**Сваровский Дмитрий Андреевич*, студент шестого курса медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>, [svarovsky.d.a@gmail.com](mailto:svarovsky.d.a@gmail.com).

*Коновалов Артем Игоревич*, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>, [oncology-group@yandex.ru](mailto:oncology-group@yandex.ru).

*Старцева Жанна Александровна*, д-р мед. наук, заведующий отделением радиотерапии, НИИ онкологии Томского НМИЦ, 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>, [zhanna.alex@rambler.ru](mailto:zhanna.alex@rambler.ru).

*Сиденко Евгения Александровна*, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей, НИИ онкологии Томского НМИЦ, 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>, [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com).

*Yunusova Natalya Valerievna*, DSc (Med.), Siberian State Medical University, Prof., Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru](mailto:BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>.

\**Svarovsky Dmitry Andreevich*, 6th-year student, the Faculty of Biomedicine, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [svarovsky.d.a@gmail.com](mailto:svarovsky.d.a@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>.

*Kononov Artem Igorevich*, PhD (Med.), Assist. Prof. at the Department of Surgery with a Course in Mobilisation Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [oncology-group@yandex.ru](mailto:oncology-group@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>.

*Startseva Zhanna Aleksandrovna*, DSc (Med.), Head of the Radiation therapy Department, Cancer Research Institute, 5 Kooperativniy lane, Tomsk, 634009, Russia, email: [zhanna.alex@rambler.ru](mailto:zhanna.alex@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>.

*Sidenko Evgenia Aleksandrovna*, PhD (Med.) Cancer Research Institute, 5 Kooperativniy lane, Tomsk, 634009, Russia, email: [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>.



*В.Ф. Дубровская, Н.А. Костеников, Г.В. Катаева*

## Частота развития и локализация интракраниальных метастазов внемозговых новообразований

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре литературы представлены результаты исследований о частоте развития и локализации интракраниальных метастазов злокачественных опухолей внемозговой локализации. Приведены данные об областях первичного внедрения и вероятных путях транспорта клеток новообразований в ткань мозга с образованием опухолевых узлов. Представлены клинические наблюдения о метастазировании различных опухолей в первичные новообразования головного мозга. Результаты рассмотрены с позиций значимости клеточного и гемодинамического факторов. Сделано заключение о целесообразности изучения клеточного состава комбинированных по гистотипу опухолей и наличия в них нейроэндокринных элементов, увеличивающих частоту и обширность метастазирования злокачественных новообразований. В этом плане интерес представляют рак легкого и молочной железы с наибольшей частотой метастазирующих в головной мозг. Поиск литературы проведен по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine и РИНЦ.

**Ключевые слова:** обзор; опухоли; метастазирование; оболочки; ткань мозга

**Для цитирования:** Дубровская В.Ф., Костеников Н.А., Катаева Г.В. Частота и локализация развития интракраниальных метастазов внемозговых новообразований. Вопросы онкологии. 2023;69(3):383–388. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-383-388

### Состояние вопроса

Частота метастазирования в головной мозг (ГМ) злокачественных новообразований (ЗН) внемозговой локализации в среднем составляет от 8 до 10 %, тогда как для ряда опухолей она достигает уровня 20–45 %. С совершенствованием методов визуализации и лечения, увеличением продолжительности жизни пациентов значения указанных показателей возрастают [1, 2].

Метастатические очаги могут быть представлены одиночными или множественными узлами солидного, кистозного или солидно-кистозного строения [3, 4]. Имеющееся в большинстве пу-

бликаций определение «метастазы рака в головной мозг» не отражает области первоначального внедрения раковых клеток и путей их транспорта с образованием узлов в определенных областях мозга. Не рассматриваются и возможные причины формирования метастатических очагов в конкретных зонах ткани мозга. Как правило, не проводится сопоставление клинических данных и результатов аутопсий о частоте интракраниального метастазирования различных видов ЗН [5, 6].

Задачей обзора литературы явился анализ совокупности данных различных исследований для уточнения частоты метастазирования и области первоначального внедрения опухолевых клеток, а также локализации развития вторичных очагов различных опухолей с позиций значимости клеточного и гемодинамического факторов.

**Часто метастазирующие опухоли.** Рак легкого (РЛ) признан энцефалотропным заболеванием, метастазирующим в мозг в 34–66 % случаев [6]. Иногда выявленные метастазы в ткани мозга служат первым сигналом наличия опухоли в легком. На практике принято разделять РЛ на две большие группы: немелкоклеточный рак (НМКРЛ) и мелкоклеточный рак (МКР) легкого. НМКРЛ диагностируется в 80–85 % злокачественных новообразований органа и часто представляет собой комбинированный гистотип, содержащий около 40 % клеток аденокарциномы, 30 % — плоскоклеточного рака, и 10 % — крупноклеточного рака [7, 8]. Однако иногда наблюдается включение отдельных нейроэндокринных (НЭ) элементов или фокальная дифференцировка участков опухоли в НЭ клетки, что делает опухоль крайне агрессивной [9, 10]. На долю МКР легкого приходится 15 % от всех раков легкого, однако, это быстро развивающаяся опухоль с ранним и обширным метастазированием. МКР входит в группу эпителиальных бронхопульмональных НЭ опухолей с 80 % метастазированием в мозг. Клинические данные свидетельствуют о преобладании аденокарциномы в метастазах головного мозга по результатам нейрохирургических операций. Такой вывод может объясняться тем, что большие

с МКР, быстро прогрессирующей опухолью, нередко исключаются из отбора пациентов для хирургического лечения как бесперспективные [6]. В связи с этим данные о частоте метастазирования различных опухолей легкого в мозг требуют дальнейшего анализа. Распространяясь гематогенным путем, клетки РЛ первоначально внедряются в мягкую мозговую оболочку, между пластинками которой находятся мозговые артерии и вены, а также различные клеточные элементы, включая пигментные клетки [11]. Существуют данные о наличии меланоцитов в трахеобронхиальном дереве легкого и случаи развития в нем первичной меланомы [12]. В какой мере присутствие данных клеток в бронхоальвеолярном раке может определять тропность метастазирования некоторых видов опухолей легких в мягкую мозговую оболочку — тема для дальнейших исследований. В большинстве работ констатируется факт внедрения опухолевых клеток в сосуды мозга, фиксации их на эндотелии с последующим образованием узлов на границе серого и белого вещества [13, 14]. В основе энцефалопатии рассматривается и тот факт, что кислая среда в межклеточном пространстве ткани мозга привлекательна для мелких клеток нейроэпителиального происхождения, таких как клетки РЛ и меланомы. Определенную роль играет и гемодинамический фактор. Выброс 20 % крови при сокращении сердца в направлении головного мозга [6] способствует поступлению находящихся в крови единичных опухолевых клеток или их кластеров из ткани пораженного легкого в мозг с последующим образованием метастатических очагов.

Рак молочной железы (РМЖ) по частоте метастазирования в ГМ находится на втором месте после РЛ (10–17 %), достигая 30–50 % показателя при распространенном процессе [6, 15]. Данное заболевание не рассматривается как единое, а подразделяется на несколько подтипов, различающихся по длительности безрецидивного интервала, распространенности и органотропии метастазирования, включая ГМ. Эти показатели во многом определяются белками рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2), находящегося на поверхности клеток. Основным его эффектом является запуск клеточной пролиферации и подавление апоптоза [16]. Наибольшая частота метастазирования в ГМ свойственна подтипу HER2-позитивному (с увеличенным содержанием фактора) и трижды негативному подтипу рака (ТНР) — 25,3 % и 23,1 % соответственно [17, 18]. HER2-позитивный подтип РМЖ — скорее протоковая карцинома, чем инвазивный рак. С позиций традиционной гистологической классификации ТНР является

подгруппой, представленной разнообразными гистологическими типами от инвазивного и протокового до медуллярного с лимфоидной стромой, имеющих низкую степень дифференцировки [6]. Среди часто метастазирующих в мозг выделяют и НЭ-рак, который является также разнородной, но мало изученной подгруппой. Наличие отдельных НЭ клеток, либо дифференцировка опухолевых клеток, например, аденокарциномы в НЭ, определяет высокую агрессивность и распространенность метастазирования данной подгруппы [19]. Исследования последних лет выявили высокий уровень дискордантности между первичной и метастатическими опухолями (25–30 %). Причиной этого феномена может быть генетическая нестабильность опухоли, приводящая к появлению гетерогенных опухолевых пулов [20]. Областью первоначального внедрения клеток РМЖ в мозг является твердая мозговая оболочка. Размножение опухолевых клеток с ее утолщением диагностируется как диффузный опухолевый лептоменингеальный инфильтрат [11, 21, 22]. Однако ряд авторов указывает на непосредственное метастазирование рака в ГМ. Вторичные узлы располагаются на границе серого и белого вещества, как и у большинства других новообразований. Полагают, что наличие метастазов в данной области мозга связано с анатомическими особенностями сосудистого русла, с сужением в этой зоне просвета сосудов, замедлением транспорта, скоплением злокачественных клеток с формированием эмболов и последующим образованием метастатических очагов [23].

По частоте метастазирования в ГМ меланома находится на третьем месте среди злокачественных опухолей, составляя 1–2 % среди различных новообразований. Ее метастазы в ГМ регистрируются у 30–50 % больных, а по результатам аутопсий — у 90 % погибших с диагностированной меланомой различных локализаций [6]. Злокачественные клетки первоначально внедряются в мягкую мозговую оболочку с последующим проникновением в ткань ГМ [11]. Тропность метастазирования в значительной степени определяется общностью эмбрионального развития из нервного гребня клеток мягкой мозговой оболочки, меланоцитов и элементов нейронных субпопуляций [24]. Вторичные очаги меланомы располагаются обычно в сером мозговом веществе и могут быть представлены единичным узлом либо множественными диффузными очагами.

Рак почки находится на четвертом месте по частоте метастазирования в ГМ (от 2 до 17 %), хотя некоторые авторы относят его к редко метастазирующим [25, 26]. Данный вид новообразования составляет 85 % всех злокачественных

опухолей мочеиспускательной системы. К моменту обнаружения метастазов в ГМ 90 % больных уже имеют диагностированный первичный очаг, тогда как для 8–10 % пациентов выявление узлов в ткани ГМ является первым признаком рака почки [26, 27]. В подавляющем большинстве случаев метастазы образует светло-клеточный рак, на который приходится основная доля новообразований почки. По результатам ряда исследований первичное внедрение опухолевых клеток происходит в кости черепа с дальнейшим распространением в ткань ГМ [11]. Однако ряд авторов рассматривает путь непосредственного гематогенного метастазирования в ткань мозга. Образуются одиночные или множественные очаги, гистологическая картина которых идентична первичной опухоли. Метастазэктомия одного или немногочисленных узлов обычно приводит к улучшению состояния и продлевает жизнь пациентов [28].

**Редко метастазирующие опухоли.** Редко метастазирует в ГМ рак предстательной железы. На момент обнаружения вторичных очагов у 95 % пациентов уже имеется поражение костей скелета. Первичное проникновение клеток опухоли происходит в кости черепа, что приводит к развитию субдуральных поражений. Прорастая твердую мозговую оболочку, метастазы внедряются в ткань ГМ. Среди гистологических типов этой опухоли преобладает аденокарцинома иногда с НЭ дифференцировкой, что увеличивает частоту ее метастазирования, в том числе в ГМ. Причем, НЭ клетки чаще встречаются в карциномах простаты, чем в опухолях других органов мочеиспускательной системы. Как правило, метастатические узлы имеют ту же клеточную структуру, что и первичная опухоль [29].

В ГМ редко метастазируют опухоли яичников, шейки матки, мочевого пузыря (1–7 %). Вторичные очаги опухолей женской половой сферы локализуются в области мозжечка и затылочной доли, что соответствует гипотезе о ретроградном метастазировании в ГМ опухолей малого таза через венозное сплетение Батсона по паравертебральным венам [30]. Гистологическое строение опухолей, как правило, соответствует первичному новообразованию. В большинстве случаев диагностируются множественные очаги, что ухудшает прогноз для пациентов [31].

Определенный интерес представляют случаи метастазирования ЗН в первичные опухоли ГМ или в ложа удаленных очагов [32, 33]. В качестве первичных опухолей чаще регистрируют менингиомы, реже — аденомы гипофиза, глиомы, гемангиобластомы. Из опухолей дистантных органов в ГМ нередко метастазирует РМЖ. Описан случай внедрения клеток данной

опухоли в гигантскую гормонально негативную аденому гипофиза [34]. Опубликованы данные о 30 случаях метастазирования клеток различных опухолей в данную структуру мозга [35]. В 1988 г. P.W. Talli и соавт. описали 100 случаев метастазирования различных ЗН в первичные опухоли ГМ [36]. Основой данного феномена считают формирование в первичных опухолях мозга артериовенозных шунтов, уменьшающих сопротивление в сосудах новообразования по сравнению с неизменной тканью мозга, что облегчает транспорт опухолевых клеток с образованием метастазов в первичных опухолях [33]. По данным аутопсий, клетки первичной опухоли и метастаза не смешиваются, а соседствуют в виде двух опухолей в таком ЗН.

Данные о путях транспорта злокачественных клеток при первичном внедрении и последующем формировании вторичных очагов в ткани мозга немногочисленны. Артериальный гематогенный путь характерен для клеток новообразований легкого, молочной железы, меланомы, почки, простаты. Область первичного внедрения в большинстве случаев — кости черепа и мозговые оболочки. Венозный гематогенный путь через сосудистые сплетения или через арахноидальные сосуды является классическим для лейкоза. Периневральное распространение характерно для плоскоклеточных раков головы и шеи. Внедрение в ткань мозга из первичных очагов в черепе и оболочках в большинстве случаев происходит путем врастания опухоли в прилегающие ткани мозга. В настоящее время считается доказанным миграция в ГМ клеток острого лимфобластного лейкоза путем периваскулярного распространения [11]. В отношении солидных опухолей нет однозначного мнения, однако ряд исследователей рассматривают данный способ распространения как весьма вероятный. Существуют и экспериментальные данные о периваскулярном распространении в ткань мозга опухолевых клеток глиомы С6, перевитой в скелетную мышцу и метастазировавшей в мягкие мозговые оболочки [37]. Дальнейшие исследования в этой области способствовали бы своевременной диагностике зон первичной локализации метастазов опухолей в ГМ и использованию адекватных лечебных алгоритмов.

### Заключение

Анализ данных обзора литературы подтверждает гипотезы Д. Педжета («семя и почва») и Дж. Юинга о значимости как клеточного фактора, так и роли гемодинамики в направленном транспорте злокачественных клеток и локализации вторичных опухолевых очагов. Как частота, так и область метастазирования в определенной

степени зависят от вида опухоли и ее клеточного состава. Это заключение, в частности, правомерно в отношении различных подтипов РМЖ, избыток или отсутствие фактора HER2 в клетках которого в значительной мере влияет на указанные показатели. Это же положение относится и к присутствию небольших включений или дифференцировке участков различных опухолей в нейроэндокринные (нейроиммунноэндокринные) клетки, что увеличивает агрессивность и частоту метастазирования таких опухолей, в том числе и в ГМ.

Представленные данные являются основанием для углубленного изучения состава комбинированных по гистотипу новообразований, уточнению в них роли НЭ элементов и других типов клеток с установлением частоты и области развития вторичных опухолей в ГМ. Объектом таких исследований могут служить прежде всего РЛ и РМЖ, как наиболее часто метастазирующие в ГМ.

Важность роли гемодинамического фактора представлена данными исследований о расположении метастазов большинства опухолей в гемисферах больших полушарий, на которые приходится 85 % кровоснабжения мозга. Образование вторичных очагов на границе серого и белого вещества связано с сужением сосудистого русла в этой области, замедлением кровотока и образованием эмболов из скопленных опухолевых клеток. Подтверждает данную точку зрения и расположение в ГМ метастазов опухолей органов малого таза с использованием злокачественными клетками паравerteбральной венозной системы.

Случаи метастазирования опухолей в первичные новообразования мозга являются своего рода казуистикой в клинической практике. Однако в плане научных исследований органо-тропии метастазов различных злокачественных опухолей представляют несомненный интерес. Такие данные дают возможность исследовать и уточнить роль как клеточного фактора, так и структурно-функциональных свойств ложа, необходимых для первичного внедрения и пролиферации опухолевых клеток.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):1–26. doi:10.1038/s41572-018-0055-y.
- Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: history and the present. Chinese neurosurgical journal. 2019;5(01):39-46. doi:10.1186/s41016-018-0149-0.
- Walker AE, Robins M, & Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology. 1985;35(2):219–226.
- Stelzer KJ. Epidemiology and prognosis of brain metastases. Surgical neurology international. 2013;4(Suppl 4):S192.
- Банов С.М., Голанов АВ, Зайцев АМ, и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения. Русский медицинский журнал. 2017;25(16):1181–1185 [Banov S.M., Golanov A.V., Zaitsev A.M., et al. Metastatic lesion of the brain, modern standards of treatment. RMJ (Russian Medical Journal). 2017;25(16):1181–1185 (in Russ)].
- Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2012;76(2):70-76 [Rotin D.L. Clinico-morphological and molecular-biological aspects of cerebral metastases development. Problems of neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2012;76(2):70-76 (in Russ)].
- Yang B, Lee H, Um SW, et al. Incidence of brain metastasis in lung adenocarcinoma at initial diagnosis on the basis of stage and genetic alterations. Lung Cancer. 2019;129:28–34. doi:10.1016/j.lungcan.2018.12.027.
- Wang G, Xu J, Qi Y, et al. Distribution of brain metastasis from lung cancer. Cancer Management and Research. 2019;11:9331. doi:10.2147/CMAR.S222920.
- Бахмутский НГ, Порханов ВА, Бодня ВН, Ширяев РП. Мелкоклеточный рак лёгкого. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):6–13. doi:10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13 [Bakhmutsky NG, Porkhanov VA, Bodnya VN, Schiryayev RP. Small-cell lung cancer. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):6–13 (in Russ)]. doi:10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13.
- Кузьминов АЕ, Лактионов КК, Егорова АВ, и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого. Медицинский совет. 2019;10:22–27 [Kuzminov AE, Laktionov KK, Yegorova AV, et al. Immunotherapy for small-cell lung cancer. Meditsinsky Sovet. 2019;10:22–27 (in Russ)]. doi:10.21518/2079-701X-2019-10-22-27.
- Диагностика метастазов в череп и мозговые оболочки по КТ, МРТ Источник: [https://meduniver.com/Medical/luchevaia\\_diagnostika/diagnostika\\_metastazov\\_v\\_cherep\\_i\\_obolochki.html](https://meduniver.com/Medical/luchevaia_diagnostika/diagnostika_metastazov_v_cherep_i_obolochki.html). MedUniver. Дата обращения 10.11.2022.
- Двораковская ИВ, Бажанов АА, Чаусов АВ, Новицкая ТА. Первичная меланома бронха. Архив патологии. 2013;75(2):33–36 [Dvorakovskaya I.V., Bazhanov A.A., Chausov A.V., Novitskaya T.A. Primary bronchial melanoma. ARKHIV PATOLOGII. 2013;75(2):33–36 (in Russ)].
- Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. Small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(1):78-98. doi:10.6004/jnccn.2013.0011.
- Müller SJ, Khadhraoui E, Neef NE, et al. Differentiation of brain metastases from small and non-small lung cancers using apparent diffusion coefficient (ADC) maps. BMC medical imaging. 2021;21(1):1-8. doi:10.1186/s12880-021-00602-7.
- Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer

- who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *The Lancet oncology*. 2013;14(3):244-8.
16. Ros Onco Web 25. Интернет портал Российского общества клинической онкологии 25 лет. (1997 20-27) Только последние новости в онкологии. 22.01.18. Новости онкологии. Факторы риска развития метастатического поражения головного мозга.
  17. Vranić S, Bešlija S, Gatalica Z. Targeting HER2 expression in cancer: New drugs and new indications. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2021;21(1):1-4. doi:10.17305/bjbm.2020.4908.
  18. Рассказова ЕА. Тройной негативный рак молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;2(5):65-70 [Rasskazova E.A. Triple-negative breast cancer. *P.A. HERZEN JOURNAL OF ONCOLOGY*. 2014;2(5):65-70 (in Russ)].
  19. Nami B, Wang Z. HER2 in breast cancer stemness: A negative feedback loop towards trastuzumab resistance. *Cancers*. 2017;9(5):40. doi:10.3390/cancers9050040.
  20. Шатова ЮС, Лаптева ТО, Ващенко ЛН, Черникова ЕН, Ратиева АС. Клинические особенности нейроэндокринного рака молочной железы: есть ли они? Современные проблемы науки и образования. 2020;6:174 [Shatova Yu.S., Lapteva T.O., Vaschenko L.N. Does neuroendocrine breast cancer have any clinical features or not? *Modern problems of science and education*. 2020;6:174 (in Russ)]. doi:10.17513/spno.30419.
  21. Колядина ИВ, Андреева ЮЮ, Франк ГА, Поддубная ИВ. Роль биологической гетерогенности при рецидивирующем и метастатическом раке молочной железы. *Архив патологии*. 2018;80(6):62-67 [Kolyadina I.V., Andreeva Yu.Yu., Frank G.A., Poddubnaya I.V. Role of biological heterogeneity in recurrent and metastatic breast cancer. *ARKHIV PATOLOGII*. 2018;80(6):62-67 (in Russ)]. doi:10.17116/patol20188006162.
  22. Nayak L, Abrey LE, Iwamoto F.M. Intracranial dural metastases. *Cancer*. 2009;115(9):1947-1953.
  23. Kak M, Nanda R, Ramsdale EE, Lukas RV. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: current challenges and future opportunities. *Journal Clin. Neurosci*. 2015;22(4):632-637.
  24. Клинические рекомендации: Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек. Минздрав России. 2022. [Clinical guidelines: Secondary malignant neoplasm of the brain and meninges. Ministry of Health of Russia. (in Russ)] [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_350649/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_350649/)
  25. Ситовская ДА, Вербицкий ОП, Петрова ЮА, и др. Первичный диффузный меланоматоз мягкой мозговой оболочки: обзор литературы и собственное наблюдение. *Архив патологии*. 2022;84(1):27-32 [Sitovskaya DA, Verbitsky OP, Petrova YA, et al. Primary diffuse meningeal melanomatosis: a literature review and a case report. *Arkhiv Patology*. 2022;84(1):27-32 (in Russ)]. doi:10.17116/patol20228401127.
  26. Singh R, Stoltzfus KC, Chen H, et al. Epidemiology of synchronous brain metastases. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa041. doi:10.1093/oaajnl/vdaa041.
  27. Волкова М.И., Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение рака почки. В кн. *Рак почки: клинические и экспериментальные исследования*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, В.Б. Матвеева, Н.А. Огне- рубова, М.И. Давыдова. Издательство РАМН (Москва), 2019;17:500-550 [Volkova M.I., Davydov M.I., Matveev V.B. Surgical treatment of kidney cancer. In: *Kidney cancer: clinical and experimental studies*. Edited by N.E. Kushlinsky, V.B. Matveeva, N.A. Ognerubova, M.I. Davydov. RAMN Publishing House (Moscow), 2019;17:500-550 (in Russ)].
  28. Гусейнова Х, Лишчак Р, Шимонова Г, и др. Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (LEKSELL gamma knife) и прогностические факторы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2013;77(6):4-13 [Guseinova Kh, Lishchak R, Shimonova G, et al. Results of Gamma-Knife radiosurgery treatment for intracranial metastases of renal-cell cancer and prognostic factors influencing on the survival (Joint Study of Three Eastern European Centers). *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2013;77(6):4-13 (in Russ)].
  29. Евсюкова ОИ, Матвеев ВБ. Рак почки: что нового в 2019. *Онкоурология*. 2019;15(4):120-125 [Evsyukova OI, Matveev VB. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Cancer Urology*. 2019;15(4):120-125 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125.
  30. Гафанов РА, Дзидзария АГ, Кравцов ИБ, и др. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. *Онкоурология*. 2018;14(4):139-149 [Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. *Cancer Urology*. 2018;14(4):139-149 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149.
  31. Севян НВ, Карахан ВБ, Прозоренко ЕВ, и др. Опыт хирургического лечения церебральных метастазов опухолей органов женской репродуктивной системы: анализ 37 случаев. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2021;85(1):56-67 [Sevyan NV, Karakhan VB, Prozorenko EV, et al. Surgical management of brain metastases following female reproductive system cancers: analysis of 37 cases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(1):56-67 (in Russ)]. doi:10.17116/neiro20218501156.
  32. Аббасова ДВ, Поликарпова СБ, Козлов НА, и др. Нейроэндокринные опухоли мочевыделительной системы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019;15(2):126-133 [Abbasova DV, Polikarpova SB, Kozlov NA, et al. Neuroendocrine tumors of the urinary system: literature review. *Cancer Urology*. 2019;15(2):126-133 (in Russ)]. doi:10.17650/1726-9776-2019-15-2-126-133.
  33. Евзиков ГЮ, Баранова ОВ, Певзнер КБ. Метастазирование злокачественных опухолей в первичные опухоли головного мозга и его оболочек (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Неврологический журнал*. 2003;8(5):21 [Evzikov GYu, Baranova OV, Pevzner KB. Metastases of cancer to primary tumors of the brain and its meninges (review of the literature and a case report). *Neurological journal*. 2003;8(5):21 (in Russ)].
  34. Han HS, Kim EY, Han JY, et al. Metastatic renal cell carcinoma in a meningioma: a case report. *Journal of Korean Medical Science*. 2000;15(5):593-597.
  35. Андреев ДН, Ким ДС, Шишкина ЛВ, и др. Метастаз рака молочной железы в гигантскую гормонально-

- неактивную аденому гипофиза. (клиническое наблюдение и обзор литературы). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(1):55-61 [Andreev DN, Kim DS, Shishkina LV, et al. Breast cancer metastasis into a giant hormone-inactive pituitary adenoma adenoma (Clinical case and literature review). Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2020;84(1):55-61 (in Russ)]. doi:10.17116/neiro20208401155.
36. Jomin M, Dupont A, Wemeau J, et al. Metastasis of visceral tumors in intracranial tumors. Apropos of a metastasis of a lung cancer in an intracranial meningioma. Neurochirurgie. 1982;28(5):343-347.
37. Tally PW, Laws ER, Scheithauer JrBW. Metastases of central nervous system neoplasms. Case report. J Neurosurg. 1988;68(5):811-816. doi:10.3171/jns.1988.68.5.0811.
38. Дубровская ВФ, Костеников НА, Самойлович МП, и др. Сравнительное изучение метастазирования глиобластомы (глиома С6), имплантированной в мозг или скелетную мышцу крыс. Вопросы онкологии. 2022;68(4):507-512 [Dubrovskaya VF, Kostenikov NA, Samoylovich MP, et al. Comparative study of metastasis of glioblastoma (glioma C6) implanted in the brain or skeletal muscle of rats. Voprosy onkologii. 2022;68(4):507-512 (in Russ)]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4-507-512].

Поступила в редакцию 15.11.2022  
 Прошла рецензирование 06.02.2023  
 Принята в печать 16.02.2023

*V.F. Dubrovskaya, N.A. Kostenikov, G.V. Kataeva*

### **Frequency and localization of intracranial metastases in extracranial neoplasms (literature review)**

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Granov RRCRST, MoH of Russia), Saint Petersburg, the Russian Federation

The literature review presents the results of studies on the frequency and localization of intracranial metastases in extracranial malignancies. The data on the areas of primary infiltration and probable routes of transport of cancer cells into the brain tissue, leading to the formation of tumor nodules, are provided. Clinical observations of metastasis of various tumors to primary brain neoplasms are also presented. The results are considered from the standpoint of the significance of cellular and hemodynamic factors. The conclusion is made about the expediency of studying the cellular composition of combined tumors by histotype and the presence of neuroendocrine elements in them, which increase the frequency and extent of metastasis of malignant neoplasms. In this regard, particular interest is focused on lung and breast cancers, which have the highest frequency of metastasis to the brain. The literature search was conducted using the Scopus, Web of Science, MedLine, and RINC databases.

**Keywords:** review; tumors; metastasis; meninges; brain tissue

**For citation:** Dubrovskaya VF, Kostenikov NA, Kataeva GV. Frequency and localization of intracranial metastases in extracranial neoplasms (literature review). Voprosy Onkologii. 2023;69(3):383-388. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-383-388

### **Сведения об авторах**

*Дубровская Виолетта Фёдоровна*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Лаборатории гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-4009>, [dubrovskaya\\_vf@mail.ru](mailto:dubrovskaya_vf@mail.ru).

\**Костеников Николай Анатольевич*, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. Лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-4801>, [nkostenikov@yandex.ru](mailto:nkostenikov@yandex.ru).

*Катаева Галина Вадимовна*, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Лаборатории радиофармацевтических технологий ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>, [kataevagalina@mail.ru](mailto:kataevagalina@mail.ru).

*Dubrovskaya Violetta Fyodorovna*, DSc (Med.), Leading Researcher, Hybridom technology Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: [dubrovskaya\\_vf@mail.ru](mailto:dubrovskaya_vf@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6502-4009>.

\**Kostenikov Nikolay Anatolevitch*, DSc (Med.), Chief Researcher of Radiopharmaceutical technologies Lab, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: [nkostenikov@yandex.ru](mailto:nkostenikov@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-4801>.

*Kataeva Galina Vadimovna*, PhD (Bio.), Leading Researcher, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia, 70 Leningradskai Str., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia, email: [kataevagalina@mail.ru](mailto:kataevagalina@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0463-9832>.



*Д.Р. Сангинов<sup>1</sup>, З.Х. Хусейнзода<sup>2</sup>, Ш.О. Назаров<sup>1,2</sup>,  
Л.Ш. Махмудова<sup>2</sup>, И.К. Ниязов<sup>1,2</sup>*

## Современный взгляд на хирургическое лечение и прогностические факторы рецидивирования рака кожи век

<sup>1</sup>ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», г. Душанбе, Таджикистан  
<sup>2</sup>ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

В статье проведен детальный обзор отечественной и зарубежной литературы по современным методам диагностики и лечения рака кожи век. Произведено исследование научных платформ Medline, Scopus, e-Library и Web of Science. В обзоре рассматриваются особенности течения и варианты хирургического лечения заболевания, исходя из клинико-морфологических подтипов, распространенности, локализации опухоли по отношению к органу зрения с характеристикой образовавшихся послеоперационных дефектов, а также ранее проведенных методов лечения, дополнительно стратифицированы прогностические факторы. Большой размер, толщина или глубина опухоли, низкая степень гистологической дифференцировки, периневральная инвазия опухоли и иммуносупрессивный статус пациентов отнесены к факторам, повышающим риск местного рецидивирования. Подробно описаны существующие способы реконструктивно-восстановительных вариантов хирургического лечения и показания к их применению с обсуждением преимуществ и недостатков каждого из них.

**Ключевые слова:** базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи век; хирургическое лечение; реконструктивно-восстановительные операции; прогностические факторы

**Для цитирования:** Сангинов Д.Р., Хусейнзода З.Х., Назаров Ш.О., Махмудова Л.Ш., Ниязов И.К. Современный взгляд на хирургическое лечение и прогностические факторы рецидивирования рака кожи век. Вопросы онкологии. 2023;69(3):389–398. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-389-398

### Введение

Заболеваемость раком кожи (РК) остается высокой по всему миру. На это заболевание приходится около 80 % всех впервые диагностированных злокачественных новообразований, и заболеваемость РК продолжает расти в последние несколько десятилетий. В среднем у двух из

трех жителей земного шара РК диагностируется в возрасте до 70 лет [1].

Веки и периорбитальные структуры являются очень восприимчивыми и относятся к числу наиболее распространенных мест для возникновения немеланомного РК. Эти области поражаются в 10 % всех случаев злокачественных новообразований кожи, а 95 % приходится на немеланомные виды РК [2].

Базальноклеточная карцинома (БКК) является наиболее распространенным раком во всем мире, при этом 80 % всех БКК возникают в области головы и шеи. По данным многих авторов, наиболее частым излюбленным местом инвазии БКК в орбиту является медиальный угол глазной щели (от 53,6 % до 56,2 %), за которым следует нижнее веко (от 20,3 % до 35,7 %), верхнее веко (от 4,7 % до 7,1 %) и латеральный угол глазной щели (от 3,6 % до 18,7 %) [3].

Плоскоклеточная карцинома является вторым наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи и составляет 5–10 % периокулярных кожных опухолей. Хотя плоскоклеточная карцинома встречается реже, чем базальноклеточная карцинома, она связана со значительно более частыми осложнениями, поскольку эти опухоли имеют тенденцию вести себя более агрессивно и метастазировать. Местно-рецидивирующее заболевание может быть особенно трудным для лечения, поскольку эти опухоли, как правило, более локально деструктивны, что затрудняет реконструкцию после удаления [4].

С целью более полной оценки существующих подходов к хирургическому лечению и факторов прогноза при немеланомном РК век мы провели исследование научных платформ Medline, Scopus, e-Library и Web of Science.

**Особенности хирургического лечения РК век.** Хирургическое иссечение является золотым стандартом лечения РК век с высокой эффективностью и низкой частотой рецидивов. При этом точная оценка состояния краев резекции имеет важное значение для определения адекватности

хирургического вмешательства. Существующие термины, такие как «близкий» и «узкий» по отношению к краям резекции опухоли, являются относительными, и их правильная интерпретация зависит от взаимопонимания между хирургом и патоморфологом, которое может быть непоследовательным. Исследованиями продемонстрированы различные определения «близких» хирургических краев, включая наличие опухоли в пределах нескольких клеток на расстоянии от 0,1 до 5 мм рядом с линией резекции [5].

В современной литературе широкое распространение получили классификации гистологических подтипов, принятые ВОЗ и Королевским колледжем патоморфологов. Известно, что узловатая БКК чаще встречается на голове и шее, а на лице чаще возникает инфильтративная форма, чем поверхностная. Это имеет особое значение в периокулярной области, где значительная локальная инвазия и более высокая частота агрессивных форм БКК могут потребовать изменения стандартного лечения [6].

Поскольку доля метатипической (смешанной) БКК высока, а агрессивные подтипы требуют модифицированного лечения, хирургическое иссечение с контролем края резекции может быть предпочтительнее нехирургических деструктивных методов при периокулярной базальноклеточной карциноме.

Наиболее часто встречающиеся гистологические подтипы БКК представляют собой менее агрессивные узловатые и поверхностные типы, при этом более агрессивные подтипы, такие как инфильтративный, морфеоформный/склерозирующий и базосквамозный, составляют лишь 5–7 % всех кожных БКК. Однако в случаях БКК с орбитальной инвазией более агрессивные подтипы составляют более 80 % случаев, при этом инфильтративная БКК является наиболее часто встречающимся подтипом, достигающим 51,6–78,6 % [7].

Перинеуральная инвазия встречается менее чем в 1 % случаев БКК, такие опухоли считаются более агрессивными и связаны с высокой частотой рецидивов заболевания. Они могут представлять сложность для лечения, так как могут проявляться спустя долгое время после удаления первичной опухоли, что связано с недостаточным контролем краев иссечения. Было высказано предположение, что попытки расслоения перинеуральной оболочки с низким сопротивлением могут способствовать быстрому и широкому распространению опухоли. В обзоре периокулярной БКК с орбитальной инвазией Лейбович и его коллеги обнаружили, что у 19,3 % пациентов были признаки перинеуральной инвазии, из них 91,7 % были рецидивирующими опухолями, и все они были агрессивного гистологического подтипа [8].

Давно существующие или запущенные, а также рецидивирующие или не полностью удаленные опухоли, являются причиной более агрессивного течения БКК. Ряд авторов отмечают, что от 71,4 % до 84,4 % пациентов с инвазией БКК в орбиту имеют либо рецидивирующие, либо ранее не полностью удаленные опухоли, в то время как у остальных пациентов орбитальная инвазия обнаруживается во время первого визита к врачу. Наличие рубцовой ткани после предыдущего иссечения может затруднить мониторинг и осложнить своевременное клиническое выявление рецидива заболевания. Кроме того, фиброз может захватывать злокачественные клетки и способствовать расширению орбиты, предотвращая поверхностную миграцию клеток [9].

Сообщалось, что средняя продолжительность времени от первого удаления опухоли до диагностики инвазии в орбиту при рецидивных опухолях колеблется примерно от 7,8 до 9,8 лет. Средняя продолжительность времени от начальных симптомов или признаков опухоли до постановки диагноза орбитальной инвазии в первичных случаях может составлять 3,5 года, отражая позднюю диагностику [10].

**Прогностические факторы.** Установленные факторы риска развития как БКК, так и плоскоклеточной карциномы включают ионизирующее излучение, иммуносупрессию, химическое воздействие, псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение. Риск развития как БКК, так и плоскоклеточной карциномы после трансплантации паренхиматозных органов значительно увеличивается, при этом частота возникновения плоскоклеточной карциномы в несколько сотен раз выше, чем в общей популяции. Кроме того, папилломавирусная инфекция человека, в частности вирус папилломы человека ВПЧ-16, считается значительным фактором риска развития плоскоклеточного РК головы и шеи [11].

Регионарное или отдаленное метастазирование заболевания при плоскоклеточном РК связано со значительно худшим прогнозом с 5-летней смертностью от 55 до 75 %. В дополнение к гистологическим подтипам высокого риска существует ряд других факторов, которые predisполагают к увеличению метастазирования и рецидивов [12]. В 1932 г. А.С. Broders впервые предложил систему классификации, основанную на клеточной дифференцировке: I степень — опухоли, имеющие более чем 75 % дифференцированных клеток, II степень — 50–75 %, III степень — 25–50 % и IV степень — менее 25 %. Однако эта классификация не получила широкого распространения, поскольку большинство патологоанатомов склонны относить поражения к высокодифференцированным (низкая доля анапластических клеток со структурой, очень на-

поминающей нормальный эпидермис), умеренно дифференцированным (по крайней мере, половина клеток анапластичны) и низкодифференцированным (все клетки анапластичны). Некоторые исследователи обнаружили, что низкодифференцированные плоскоклеточные карциномы были связаны с частотой метастазирования 32,8 % по сравнению с 9,2 % высоко дифференцированных опухолей, а риск местного рецидива у них был вдвое выше (28,6 % против 13,6 %) [13].

Немаловажное значение имеет локализация опухоли. Периокулярная область считается зоной повышенного риска. Рецидивирующие плоскоклеточные карциномы сами по себе связаны с пятикратно более высокой частотой метастазирования и в три раза более высокой частотой повторного рецидива по сравнению с первичными опухолями. Было обнаружено, что при плоскоклеточном раке размером более 2 см частота рецидивов заболевания возрастает в 2 раза, а частота метастазирования — в 3 раза [14]. По данным ряда авторов, увеличение толщины опухоли связано с большим риском метастазирования, при этом было обнаружено, что при глубине более 4 мм частота метастазирования составляет 45 % по сравнению с 6,7 % для поверхностных опухолей. Опухоли, прорастающие в глубокие структуры, такие как мышцы, кости или хрящи, связаны с более высоким риском метастазирования и рецидивирования [15].

Известно, что периневральная инвазия коррелирует с более высокими показателями метастазирования и рецидивов, признаваясь плохим прогностическим фактором. Периневральная инвазия может быть, как внутриопухолевой, в пределах новообразования, так и внеопухолевой, за его пределами. Внутриопухолевая периневральная инвазия не влияет на клинический прогноз и встречается относительно часто, а периневральная инвазия, связанная с более агрессивными опухолями, относится к внеопухолевой. Сообщается, что частота рецидивов и метастазов достигает 47 % и 35 % соответственно для плоскоклеточной карциномы головы и шеи с периневральной инвазией, леченной только иссечением [16].

Многочисленные факторы связаны с повышенным риском местного рецидива, к числу которых относятся: большие размеры, толщина или глубина опухоли, низкая степень гистологической дифференцировки, периневральная инвазия, местно-рецидивирующие опухоли и иммуносупрессия. Известно, что опухоли, поражающие медиальную область глазного яблока, характеризуются более высоким риском локорегионарного рецидива и орбитальной инвазии, и поэтому их часто лечат так же, как и опухоли с признаками высокого риска. Хотя веко считается

местом высокого риска, БКК в большинстве случаев ведет себя как доброкачественный процесс, а четкое определение стадии может быть более разумным для плоскоклеточной карциномы и других агрессивных видов РК [17].

Карцинома сальных желез — редкое, но потенциально смертельное злокачественное новообразование, может развиваться из сальных желез века. Эти опухоли печально известны тем, что маскируются под доброкачественные процессы, и связаны со значительной смертностью из-за несвоевременной диагностики. В исследовании, сопоставляющем стадию TNM с исходами течения карцином сальных желез века, В. Esmaeli и соавт. проследили 50 пациентов и обнаружили, что выживаемость была ниже среди пациентов с T-стадией T3a и более. Авторы продемонстрировали, что опухоли размером 9 мм и менее не были связаны с метастазами в лимфатические узлы, и что категория T определяла регионарное метастазирование, но не местные рецидивы. Choi и соавт. ретроспективно проанализировали данные 40 пациентов, получавших лечение по поводу карциномы сальных желез, сопоставив клинический размер опухоли, клиническую стадию AJCC и патологическую T-стадию AJCC с регионарным или отдаленным метастазированием. Было показано, что клиническая и патологическая стадия T2b или выше были более значительно связаны с метастазированием по сравнению с опухолями T1 или T2a, но размер опухоли сам по себе не был прогностическим фактором. В крупном обзоре, использующем 7-е издание TNM, Watanabe и соавт. изучили 63 случая карциномы сальных желез века и обнаружили, что опухоли T3a и выше были в значительной степени связаны с локальным рецидивом, но не с регионарным метастазированием [11, 18]. В отличие от результатов В. Esmaeli и соавт., авторы обнаружили, что у двух пациентов с первичными опухолями T2aN0M0 размером менее 9 мм (5 мм и 7 мм) возникли метастазы в лимфатических узлах, и рекомендовали рассмотреть вопрос о биопсии сторожевого лимфатического узла или строгом надзоре за лимфатическим узлом у всех пациентов независимо от начальной стадии TNM [19].

Карцинома Меркеля является чрезвычайно редкой, но агрессивной опухолью кожи, которая поражает веки в 10 % случаев и связана с высокой частотой метастазирования и предполагаемой смертностью от 25 до 35 %. В исследовании пациентов с карциномой Меркеля Герберт и соавт. изучили данные о лечении 21 пациента из пяти отделений окуллопластики в Соединенном Королевстве и Австралии. Они были стадированы в соответствии с критериями AJCC 7-го издания. Исследование показало,

что большинство карцином Меркеля представлено локализованным заболеванием век стадии T2 (при использовании стадии для века) или T1 (при использовании стадии для карциномы Меркеля). Было обнаружено, что стадирование новообразований век позволяет более точно различать размер опухоли и степень инвазии по сравнению со стадированием карциномы Меркеля. Опухоли подразделяются на 6 различных стадий TNM для век и 4 стадии для карциномы Меркеля. Авторы отмечают, что частота местных и регионарных рецидивов составила 10 %, а частота отдаленных метастазов — 19 %. Было два случая смерти, связанных с заболеванием (10 %), оба связаны с опухолями века стадии T3a [20]. Исследование показало, что степень распространения опухоли самой низкой степени злокачественности, связанная как с регионарным, так и с отдаленным метастазированием, была T2aN0M0, что позволяет предположить значимость биопсии сигнального лимфатического узла или рентгенологической оценки узлов в сочетании со строгим наблюдением за всеми пациентами с первичным поражением век карциномой Меркеля.

#### **Хирургическое лечение рака кожи век.**

Хирургическое иссечение с гистологическим контролем краев резекции или с проведением микрографической операции по Mohs остается методом выбора, характеризуясь самой низкой частотой рецидивов. В исследовании ряда авторов было обнаружено, что для плоскоклеточной карциномы низкого риска оптимальны 4-миллиметровые отступы от края (95 % без опухолевых клеток). Для опухолей размером 20 мм и более, при локализациях с высоким риском или инвазией в подкожную ткань, рекомендовались отступы от края 6 мм с иссечением прилежащей подкожно-жировой клетчатки. Однако, когда эти рекомендации применяются к деликатной периокулярной области, они могут быть сопряжены со значительными болевыми ощущениями в результате сложной реконструкции, и поэтому немедленный гистологический мониторинг края с помощью замороженных срезов может быть предпочтительным для сохранения максимального количества ткани, при этом обеспечивая полное удаление опухоли. В исследовании 51 случая периокулярной плоскоклеточной карциномы, которую удаляли под контролем краев резекции с помощью замороженных срезов, обнаружили частоту рецидивов 2,0 % при среднем периоде наблюдения 31,1 мес. Без контроля края резекции 5-летняя частота рецидивов составляла 5–18,7 % для первичного плоскоклеточного РК при всех локализациях и, вероятно, отражая субклиническое распространение [21].

Известно, что при стандартном гистологическом анализе замороженных срезов в менее чем 1 % случаев опухолевый рост в краях резекции может быть пропущен, а до 5 % опухолей, о которых сообщалось, имели четкие края, как позже было обнаружено, связанные с неполным иссечением. Таким образом, результаты некоторых исследований свидетельствуют об эффективности микрографической операции по Моосу или использовании замороженных срезов, при которых исследуются все глубокие и периферические края. Mohs впервые сообщил о 5-летнем уровне излечения 98,1 % плоскоклеточного рака век, иссеченного с помощью микрографической операции. Другие исследователи использовали отступ 5 мм для периокулярной плоскоклеточной карциномы с контролем края с помощью срочного исследования замороженных срезов или микрографической операции Мооса. Авторы сообщили о комбинированной частоте рецидивов 5,9 %, но обнаружили, что в случаях с неполным первоначальным удалением не было сообщений о дальнейшем рецидиве после повторного удаления с проведением микрографической операции по Моосу по сравнению с 4,7 % опухолей, которые рецидивировали после повторного удаления под контролем замороженных срезов [21]. Тем не менее, широкое использование микрографической операции Мооса и контроля замороженных срезов иногда ограничено временем и расходами, и поэтому адекватная оценка признаков высокого риска в сочетании с функциональной реконструкцией остается важным фактором при лечении периокулярной плоскоклеточной карциномы.

Хирургическое иссечение остается золотым стандартом лечения РК и является наиболее распространенным показанием к реконструктивным операциям на веках. Иссечение с отступом от края 3–4 мм для неосложненных опухолей и 4–5 мм для более агрессивных случаев остается относительно простым для большинства анатомических локализаций [22]. Расположение опухоли на веках представляет собой серьезную проблему, учитывая деликатную ткань и жизненно важные окружающие глаз структуры. Плохая реконструкция век может стать причиной развития серьезных заболеваний и ухудшения зрения либо из-за неправильного положения, обнажения роговицы и кератопатии, либо из-за нарушения оттока слезы. В случаях больших опухолей, поражающих веко на всю толщину, адекватное замещение ткани хряща (тарзуса) века имеет основополагающее значение для общих результатов реконструкции.

Ткань тарзуса представляет собой специализированную волокнистую соединительную ткань, расположенную как в верхнем, так и в

нижнем веке, которая обеспечивает как физическую форму, так и структурную поддержку [8]. Она жизненно важна для нормальной функции века, движения и косметического вида. Поиск подходящей замены хряща века остается сложной задачей, и, несмотря на многочисленные аутологичные и искусственные заменители, полностью удовлетворяющее решение еще не найдено. Растущий интерес к тканевой инженерии за последнее десятилетие открыл новые и захватывающие возможности для создания искусственных заменителей тканей, специально созданных для имитации собственных тканей. Это, однако, остается относительно малоизученным в области окулопластической офтальмологии, но может усовершенствоваться и продвинуть подход к реконструктивной хирургии.

Лечение периокулярной БКК с инвазией в орбиту является сложной задачей и часто требует междисциплинарного подхода, включающего офтальмологию и окулопластику, радиационную онкологию, черепно-лицевую хирургию, отоларингологию, дерматологию, таргетную терапию и химиотерапию [23]. Лечение должно быть индивидуальным для каждого пациента с учетом таких факторов, как степень поражения орбиты, зрительная функция, а также общее состояние здоровья.

Экзентерация является методом выбора для пациентов с бульбарной или обширной инвазией в орбиту. Тотальная экзентерация орбиты включает полное удаление глазного яблока и всего содержимого орбиты, включая периорбитальные ткани, в то время как субтотальная экзентерация орбиты включает удаление глазного яблока с частичным сохранением тканей орбиты. Более агрессивные опухоли могут распространяться за пределы орбиты в решетчатую и лобную пазухи или поражать костные стенки орбиты, в этих случаях может потребоваться расширенная экзентерация с удалением кости и экстраорбитальной ткани, часто с комбинированным краниофациальным доступом [24].

Целью экзентерации орбиты, как и любой радикальной онкологической операции, должно быть хирургическое излечение. Реконструкция экзентерированной орбиты обычно включает использование расщепленных кожных трансплантатов, лоскутов височной мышцы или свободных лоскутов [23].

Известно, что осложнения возникают чуть менее чем у четверти (23,5 %) пациентов и могут включать образование свищей в носу, пазухах или носослезных протоках, некроз тканей с образованием струпа, хроническое дренирование и/или инфекцию, хроническое обнажение кости, истечение спинномозговой жидкости и боль. Лечение больших свищей и обнаженной

кости включает использование лоскута из височной мышцы или других местных лоскутов. Иногда истечение спинномозговой жидкости может быть результатом прижигания или другой травмы крыши орбиты [25].

В отдельных случаях альтернативным вариантом является местное иссечение с лучевой терапией или без нее и тщательное динамическое наблюдение с регулярной визуализацией (предпочтительно магнитно-резонансной томографией). Эти относятся к пациентам с поражением только передней орбиты, при наличии одного глаза, или при отказе от экзентерации. В случаях, когда проводится местное иссечение, следует серьезно рассмотреть вопрос о контроле границ. Микрографическая хирургия по методу Mohs (Мооса) обычно не подходит при глубокой инвазии в орбиту из-за сложности получения правильно ориентированных образцов мягких тканей [26].

К осложнениям органосохраняющей хирургии, которые, как правило, поддаются лечению, относятся: ограничение подвижности глаз, эпифора и аномальное положение век. Контрольная визуализация должна выполняться у всех пациентов, при этом магнитно-резонансная томография предпочтительнее, т. к. она позволяет выявить ранние глубокие рецидивы, которые иногда могут возникать при отсутствии поверхностных рецидивов из-за наличия рубцовой ткани [27].

Решение об экзентерации или продолжении консервативного лечения принимается после детального обсуждения с пациентом. В условиях первичной медиальной БКК глазного яблока с ограниченной инвазией в переднюю часть орбиты может быть рассмотрен щадящий подход [28].

Экзентерацию можно сочетать с дополнительной лучевой терапией при невозможности четкого установления состояния краев резекции, при агрессивных опухолях высокого риска с перинеуральной инвазией или при резидуальных неоперабельных опухолях. Роль лучевой терапии в качестве дополнения к хирургическому вмешательству требует дальнейших контролируемых исследований, и до сих пор исследования не продемонстрировали различий в частоте рецидивов у пациентов, у которых выполнялись только экзентерация и экзентерация с последующей лучевой терапией [29]. Возможные побочные эффекты периорбитальной лучевой терапии включают образование катаракты, эктропион, стеноз слезоотводящих путей, лучевую ретинопатию, неоваскулярную глаукому, лучевую оптическую невропатию и слепоту. Побочные эффекты от лучевой терапии могут возникать у 20 % пациентов, получавших лучевую терапию после локального иссечения, либо только

лучевую терапию. Базальноклеточный рак, рецидивирующий после лучевой терапии, труднее диагностировать и лечить из-за изменений тканей, вызванных радиацией, которые аналогичны изменениям, вызванным опухолью.

Реконструкция век представляет собой одно из самых сложных направлений реконструктивно-пластической хирургии для орбитально-лицевых хирургов. Это связано с сочетанием анатомической сложности, функциональных и эстетических соображений. Наиболее частым показанием к реконструкции век являются дефекты вследствие хирургической резекции злокачественных новообразований кожи [30].

Хрящ века (тарзус) представляет собой важную структуру, которая требует адекватной замены во время реконструкции, чтобы сохранить правильную функцию века и внешний вид. При обширных дефектах век, когда локальные или контралатеральные лоскуты не подходят, для завершения реконструкции требуются тарзальные заменители. Заменители хряща века включают слизистую оболочку твердого неба, хрящевую оболочку носовой перегородки, ушной хрящ и кожу, сохраненную склеру, облученный гомологичный тарзус, аорту и искусственные пластинки тарзуса. В настоящее время никакие заменители не являются полностью удовлетворительными, и требуются новые альтернативы для достижения желаемых результатов для пациентов [10].

Ряд авторов ранее описали использование слизисто-надкостничной ткани твердого неба для реконструкции полнослойных дефектов верхнего века после удаления опухоли. Хотя сообщается, что гистологически они сходны, раздражение глаз, обнаруживаемое у 20 % пациентов, считается вторичным по отношению к кератиновым пятнам в многослойном плоском эпителии. Дополнительные осложнения включают транзиторную кератопатию (13 %), частичное расхождение трансплантата (13,4 %), ретракцию верхнего века (13 %) и некроз кожного лоскута (7 %) [31].

Хондромолистая оболочка носовой перегородки также использовалась в прошлом для реконструкции как верхнего, так и нижнего века, выбранная из-за ее жесткости и неороговевающего эпителия. Донорскую ткань обычно собирают эндоскопически, хотя также сообщалось о наружном доступе через крыловидное отверстие. Хондро-перихондральные трансплантаты также получались с использованием модифицированной методики Matsuo. Хрящ обычно требует истончения перед использованием для реконструкции верхнего века из-за разной толщины. Сообщаемые осложнения включают ретракцию лоскута и деформацию носового клапана на донорском участке, вызванную изъятием

верхнего латерального хряща или аномальным внутриносочным рубцеванием [32].

Хотя ушной хрящ используется реже из-за отсутствия слизистой оболочки и риска повреждения роговицы, он описан при полнослойной пластике век в сочетании с различными лоскутами. Методы забора ушного хряща включают как передний, так и задний подходы, хотя фиксируемые осложнения донорского участка включают расхождение швов, раны и инфекцию.

Описаны ряд альтернативных заменителей тарзуса. Сохраненная склера использовалась в различных реконструктивных техниках с тех пор, как впервые была описана как заменитель хряща века в 1971 г. Ограничения включают отсутствие гибкости, проблемы с доступностью и деградацию после имплантации. Облученный гомологичный тарзус был использован D.R. Jordan и соавт. у 6 пациентов. Авторы обнаружили, что облученный тарзус может обеспечить достаточную опору для реконструированного века, но к недостаткам относятся реабсорбция на открытом крае и необходимость кожно-мышечного лоскута для кровоснабжения [33].

TarSys™ (IOP Ophthalmics, США) представляет собой биоматериал, полученный из децеллюляризованной подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи, и предназначен для работы в качестве искусственного каркаса хряща века, на котором нативные клетки интегрируются и реконструируются. Восемислойная мембрана построена на основе тарзальной пластинки и содержит коллаген типов I, III и IV с гликозаминогликанами. По данным литературы, разработанная для использования на нижнем веке, эта мембрана использовалась для ретракции нижнего века и устранения лагофтальма. Недостатки включают необходимость увлажнения имплантата в течение 20 мин перед использованием, постепенное расплавление имплантата и ретракцию с течением времени [34].

Учитывая текущие проблемы, связанные с поиском заменителей хряща века для использования при восстановлении больших дефектов век, тарзус представляет собой очевидную целевую ткань для биоинженерии. Кроме того, ткань хряща века обладает прекрасным потенциалом для инженерной обработки, поскольку она тонкая, что позволяет легко доставлять кислород и питательные вещества к клеткам внутри развивающейся инженерной конструкции хряща века.

#### **Реконструктивные операции при локализации опухоли на нижнем веке**

**Прямое закрытие дефекта.** Если размер дефекта нижнего века составляет до 30 % от первоначального объема века у молодых пациен-

тов и 45 % — у пожилых пациентов с дряблой кожей, то можно применить прямое закрытие дефекта, т. е. ушивание краев раны. Тарзальный дефект должен быть четырехугольным, а разрез кожи — пятиугольным. Использование неправильных разрезов ведет к развитию следующих осложнений: грубые рубцы (узлы, изгибы, перегибы), различные косметические дефекты (пазы, вырезки, канавки), эктропион.

**Латеральный кантолизис** — метод дает дополнительные 5 мм для улучшения функциональных результатов. Для этого производят разделение наружной спайки век на верхнюю и нижнюю части, отделяют верхний (нижний) край разделенного века от подлежащих тканей, направляют угол разреза кожи в области виска в зависимости от локализации патологического процесса (на верхнем, или нижнем веке). Затем закрепляют мышечный слой к надкостнице после закрытия дефекта [35].

**Ротационный лоскут по Tenzel** — полукруглый кожно-мышечный лоскут, применим при дефектах, занимающих до 60 % века. Лоскут имеет вид арки, направленной вверх. Фиксация мышцы к надкостнице выше места прикрепления спайки век позволяет избежать провисания века. Дополнительная поддержка латеральной части века может быть достигнута использованием участка надкостницы, резецированного из наружного орбитального края и подшитого к краю дефекта века.

**Свободный тарзальный (хрящевой) лоскут.** Свободный тарзоконъюнктивальный лоскут берется из век того же глаза или контрлатерального глаза. Этим лоскутом формируется задне-ламеллярная пластинка. Передняя поверхность задне-ламеллярной пластинки покрывается кожно-мышечным слоем из местных тканей.

**Тарзоконъюнктивальный лоскут (по Hughes).** Метод применим при сквозных дефектах века размером более 50 %. В области верхнего века выкраивается тарзоконъюнктивальный лоскут для создания задней ламеллярной пластинки, оставляя 4 мм хряща для стабильности верхнего века. Лоскут с верхнего века опускается вертикально на область дефекта нижнего века. Реконструкция передней ламеллярной пластинки производится перемещенным кожно-мышечным лоскутом, свободным кожным лоскутом. Операция двухэтапная.

**Ротационный щечный лоскут (по Mustarde).** Метод применим при очень больших дефектах век и окружающих тканей. Преимущество метода — операция одноэтапная и предпочтительна для: пациентов с монокулярным зрением; пациентов с острыми воспалительными процессами в роговице; детей с амблиопией;

больных глаукомой. Недостаток метода — потеря *m.orbicularis*, провисание нижнего века [35].

**Виды реконструктивных операций, применяемых на верхнем веке.** При локализации опухоли на верхнем веке также применяются такие виды реконструктивных операций как прямое закрытие дефекта, латеральный кантолизис и ротационный лоскут по Tenzel.

**Скользкий тарзоконъюнктивальный лоскут** применяют при изолированных дефектах медиальной или латеральной части век. Выкраивается скользкий лоскут непораженной части века для формирования задней пластинки в/века. Передняя пластинка формируется свободным кожным лоскутом или перемещенным кожно-мышечным лоскутом.

**Формирование задне-ламеллярной пластинки верхнего века трансплантатом с замещением кожного дефекта местными тканями.** Задне-ламеллярный трансплантат (с верхнего века противоположного глаза, хряща уха, тарзоконъюнктивальный трансплантат с н/века) с замещением кожного дефекта местными тканями. Метод применим у пациентов с дряблой кожей век. Таким образом, задний ламеллярный дефект верхнего века замещается: тарзоконъюнктивальным лоскутом нижнего века, хрящем, взятым из ушной раковины, хрящем верхнего века контрлатерального глаза. Передняя ламеллярная пластинка формируется из местного кожно-мышечного лоскута для кровоснабжения [36].

**Замещение дефекта верхнего века по Cutler-Beard (Bridge Flap).** Используется при дефектах верхнего века, занимающих более 60 % века. Задне-ламеллярная пластинка формируется из аутогенного хряща (верхнего века контрлатерального глаза или уха). Дефект закрывается кожно-мышечно-конъюнктивальный лоскутом с нижнего века. Операция 2-х этапная.

Всем пациентам следует проводить регулярное длительное наблюдение. Частота рецидивов может быть ниже при экзентерации, чем при местном иссечении или лучевой терапии, и колеблется от 2,8 % до 28,5 % после 3-летнего периода наблюдения. Сообщается, что частота рецидивов БКК медиального глазного яблока с инвазией в орбиту после органосохраняющего хирургического вмешательства, составляет 5 % при среднем периоде наблюдения 3,2 года. Однако это исследование включало менее распространенные опухоли с небольшим количеством пациентов с ограниченными движениями глаз (5 %) и периневральной инвазией (5 %) по сравнению с группой больных с преимущественным выполнением у них экзентерации. Вполне вероятно, что частота рецидивов будет значительно выше при более длительном наблюдении, и требуются дополнительные исследования [37].

Резюмируя изложенное, необходимо отметить, что в доступной опубликованной литературе мы не встретили исследования, проведенные в регионе Центральной Азии, посвященные проблеме рака кожи век, включающие изучение факторов риска возникновения, особенности клиники, диагностики и лечения данной патологии с учетом климатогеографических, этно-социальных и технологических условий. Поэтому считаем важным изучение данной проблемы в условиях Республиканского онкологического научного центра, где организован единственный функционирующий онко-офтальмологический кабинет.

### Выводы:

1. Заболеваемость немеланомным РК остаётся высокой по всему миру и при этом все чаще поражается кожа век и периокулярной области, что становится причиной нарушения функции зрения.

2. При выборе многочисленных существующих методов периокулярной реконструкции необходимо учитывать специфическую функцию области век. Верхнее веко должно быть реконструировано податливой тканью для обеспечения легкого скольжения. Нижнее веко с наружными и внутренними спайками век предназначено для стабильности, и поэтому, в результате различных реконструктивно-восстановительных операции, оно должно быть хорошо стабилизировано, т. е. укреплено.

3. Так как лучевое лечение, кроме терапевтического эффекта на опухоль, также может иметь побочное действие на окружающие ткани (периокулярную область и оболочки глаза) приоритетность хирургического лечения не вызывает сомнения.

4. Реконструктивно-восстановительные операции в области век могут выполняться в онкологическом хирургическом стационаре при наличии мультидисциплинарной группы специалистов (офтальмоонкологов, онкологов, радиологов). Реконструкция век может варьировать от простого ушивания краев раны (дефекта века после сквозной резекции по поводу злокачественных опухолей) до интеграции нескольких сложных процедур.

Дефекты верхнего века очень сложны в реконструктивном плане за счет высокоспециализированной анатомии, эстетической и функциональной значимости. Знание анатомии век, адекватное предоперационное планирование и тщательная хирургическая техника оптимизируют анатомический и функциональный результат.

5. Прогноз заболевания зависит от стадии, локализации опухоли, гистологического строе-

ния, от тщательно спланированной операции и строгого динамического наблюдения в течение всей жизни пациента.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Al Wohaib M, Al Ahmadi R, Al Essa D, et al. Characteristics and factors related to eyelid basal cell carcinoma in Saudi Arabia. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):96–102. doi:10.4103/meajo.MEAJO\_305\_17.
2. Голованова М.А., Саакян С.В., Денисенко А.Н. Эпидемиология офтальмоонкологических заболеваний взрослого населения Нижегородской области. *Опухоли головы и шеи.* 2019;9(4):43-48 [Golovanova MA, Saakyan SV, Denisenko AN. Epidemiology of ophthalmooncology among the adult population of the Nizhny Novgorod Region. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2020;9(4):43–8 (In Russ.)]. doi:10.17650/2222-1468-2019-9-4-43-48.
3. Madge SN, Khine AA, Thaller VT, et al. Globe-sparing surgery for medial canthal Basal cell carcinoma with anterior orbital invasion. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2222-8. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.013.
4. Bohnak CE, Dempsey KS, Harmsen HJ, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the eyelid in an adolescent. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2022;38(3):307–309. doi:10.1097/IOP.0000000000002083.
5. Гришина Н.И., Нам В.А. Радиохирургическое лечение опухолей век. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021;17(3):632-635 [Grishina NI, Nam VA. Radio-surgical treatment of eyelid tumors. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(3):632-5 (In Russ.)].
6. Mercut R, Mercut IM, Glodeanu AD, et al. Eyelid carcinomas: Tumor aggressiveness tendencies for smokers compared to non-smokers. *Exp Ther Med.* 2022;23(3):234. doi:10.3892/etm.2022.11159.
7. Ding S, Sagiv O, Guo Y, et al. Change in eyelid carcinoma t category with use of the 8th versus 7th edition of the American Joint Committee on Cancer: Cancer staging manual. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019;35(1):38-41. doi:10.1097/IOP.0000000000001133.
8. Yunoki T, Hayashi A, Oiwake T, et al. Efficacy and safety of cryotherapy for residual tarsus and free tarsal graft implantation after excision of malignant eyelid tumor. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2022;33(6):e598–601. doi:10.1097/scs.00000000000008681.
9. Shimizu N, Oshitari T, Yotsukura J, et al. Ten-year epidemiological study of ocular and orbital tumors in Chiba University Hospital. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):344. doi:10.1186/s12886-021-02108-w.
10. Lemaître S, Lévy-Gabriel C, Desjardins L, et al. Outcomes after surgical resection of lower eyelid tumors and reconstruction using a nasal chondromucosal graft and an upper eyelid myocutaneous flap. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(5):412-420. doi:10.1016/j.jfo.2017.10.008.
11. Гришина Е.Е., Бондаренко Е.В., Богатырев А.М. Аденокарцинома сальной железы века. Точка зрения. *Восток-Запад.* 2021;3:100–103 [Grishina EE, Bondarenko EV, Bogatyrev AM. Adenocarcinoma of the meibomian gland. *Point of View East-West.* 2021;(3):100–103 (In Russ.)].
12. Панова И.Е., Аракелян А.Э., Кученкова И.А. К вопросу рецидивирующего течения злокачественных новообразований кожи век. *Опухоли головы и шеи.* 2016;4:26–29 [Panova IE, Arakelyan AE, Kuchenkova IA. Recurrent malignant tumors of the eyelid. *Head and neck tumors*

- (HNT). 2016;6(4):26–9 (In Russ.]). doi:10.17650/2222-1468-2016-6-4-26-29.
13. Akhlaghdoust M, Safari S, Davoodi P, et al. The relation between eyelid tumors and demographic variable. *Journal of Ophthalmology*. 2021;93(4):57–60. doi:10.31288/oftalmolzh202145760.
  14. Бочкарева А.Н. и др. Повышение эффективности лечения злокачественных новообразований век. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2020;2:36–39 [Bochkareva AN, et al. Improving the effectiveness of treatment for malignant eyelid neoplasms. *Public Health of the Far East*. 2020;(2):36–39 (In Russ.)].
  15. Kaliki S, Pyda S, Goel N, et al. Malignant eyelid tumors: Are intra-operative rapid frozen section and permanent section diagnoses of surgical margins concordant? *Int Ophthalmol*. 2019;39(10):2205–2211. doi:10.1007/s10792-018-1058-0.
  16. North VS, Habib LA, Yoon MK. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):659–667. doi:10.1016/j.survophthal.2019.03.002.
  17. Herwig-Carl MC, Löffler KU. Lidtumoren: Klinische Aspekte der Ophthalmopathologie [Eyelid tumors: Clinical aspects of ophthalmic pathology]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018;235(7):776–781. doi:10.1055/a-0633-3120.
  18. Watanabe A, Sun MT, Pirbhai A, et al. Sebaceous carcinoma in Japanese patients: clinical presentation, staging and outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1459–63. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303758.
  19. Esmaeli B, Nasser QJ, Cruz H, et al. American Joint Committee on Cancer T category for eyelid sebaceous carcinoma correlates with nodal metastasis and survival. *Ophthalmology*. 2012;119(5):1078–82. doi:10.1016/j.ophtla.2011.11.006.
  20. Mandal SK, Majumdar B, Ganguly P, et al. Total or subtotal replacement of tarsal plate by novel silicone plate for upper eyelid reconstruction in malignant tumors. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(10):2788–2795. doi:10.4103/ijo.IJO\_2822\_20.
  21. Monheit G, Hrynewycz K. Mohs surgery for periocular tumors. *Dermatol Surg*. 2019;45(Suppl 2):S70–S78. doi:10.1097/DSS.0000000000002254.
  22. Clarke P. Nonmelanoma skin cancers - treatment options. *Aust Fam Physician*. 2012;41(7):476–80.
  23. Hirayama M, Kawakita T, Tsubota K, et al. Challenges and strategies for regenerating the lacrimal gland. *Ocul Surf*. 2016;14(2):135–43. doi:10.1016/j.jtos.2015.11.005.
  24. Юдаков А.В., Милудин Е.С. Взгляды на методы реконструктивной хирургии век при удалении новообразований. *Практическая медицина*. 2017;1(9(110)):192–196 [Yudakov AV, Milyudin ES. Views on reconstructive eyelid surgery methods during tumor removal. *Practical Medicine*. 2017;1(9(110)):192–196 (In Russ.)].
  25. Williams NM, Navarrete-Dechent C, Marghoob AA, et al. Differentiating basal cell carcinoma from intradermal nevi along the eyelid margin with dermoscopy: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):173–175. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.059.
  26. Altuntas Z, Uyar I, Findik S. Our clinical experiences in lower eyelid reconstruction. *Turkish Journal of Plastic Surgery*. 2018;26(1):2. doi:10.4103/tjps.tjps\_16\_18.
  27. Zhang J, Sisley AM, Anderson AJ, et al. Characterization of a novel collagen scaffold for corneal tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2016;22(2):165–172. doi:10.1089/ten.TEC.2015.0304.
  28. Sun MT, Wu A, Huilgol SC, et al. Accuracy of biopsy in subtyping periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(6):449–51. doi:10.1097/IOP.0000000000000372.
  29. Iuliano A, Strianese D, Uccello G, et al. Risk factors for orbital exenteration in periocular Basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):238–241.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.004.
  30. Груша Я.О., Ризопулу Э.Ф. Реконструкция век с использованием надкостничного лоскута. *Всероссийская школа офтальмолога*. 2016:63–65 [Grusha YaO, Rizopulu EF. Eyelid reconstruction using periosteal flaps. In: *XV All-Russian Ophthalmologist School*. 2016:63–65 (In Russ.)].
  31. Yin VT, Pfeiffer ML, Esmaeli B. Targeted therapy for orbital and periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013;29(2):87–92. doi:10.1097/iop.0b013e3182831bf3.
  32. Haagdoorens M, Van Acker SI, Van Gerwen V, et al. Limbal stem cell deficiency: Current treatment options and emerging therapies. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9798374. doi:10.1155/2016/9798374.
  33. Jordan DR, Tse DT, Anderson RL, et al. Irradiated homologous tarsal plate banking: a new alternative in eyelid reconstruction. Part II. Human data. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1990;6(3):168–76.
  34. Liao SL, Wei YH. Correction of lower lid retraction using tarSys bioengineered grafts for graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):387–392.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.03.017.
  35. eSousa JL, Malhotra R, Davis G. Sliding tarsal flap for reconstruction of large, shallow lower eyelid tarsal defects. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23(1):46–8. doi:10.1097/IOP.0b013e31802dd415.
  36. Morley AM, deSousa JL, Selva D, et al. Techniques of upper eyelid reconstruction. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):256–71. doi:10.1016/j.survophthal.2009.10.004.
  37. Irawati Y, Paramita C, Daniel H. Challenging eyelid reconstruction in malignancies: Case reports. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;71:102987. doi:10.1016/j.amsu.2021.102987.

Поступила в редакцию 27.01.2023  
 Прошла рецензирование 14.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*D.R. Sanginov<sup>1</sup>, Z.H. Huseynzoda<sup>2</sup>, Sh.O. Nazarov<sup>1,2</sup>,  
 L.Sh. Mahmudova<sup>2</sup>, I.K. Niyazov<sup>1,2</sup>*

### **Current perspectives on surgical treatment and prognostic factors for recurrence of eyelid skin cancer**

<sup>1</sup>Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

<sup>2</sup>Republican Cancer Research Center, Ministry of Health and Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, the Republic of Tajikistan

The article provides a comprehensive review of domestic and foreign literature on modern diagnostic and treatment methods for eyelid skin cancer. Scientific platforms such as Medline, Scopus, e-Library, and Web of Science were utilized

for research purposes. The review discusses the features of the course and options for surgical treatment of the disease, based on clinical and morphological subtypes, prevalence, localization of the tumor relative to the visual organ, postoperative defects, as well as previous treatment methods. Additionally, prognostic factors are stratified. Factors such as large tumor size, thickness, depth, poor histological differentiation, perineural invasion, and immunosuppressive status are associated with an increased risk of local recurrence. Various reconstructive options for surgical treatment are described in detail, including

their advantages and disadvantages, as well as indications for their application.

**Keywords:** basal cell and squamous cell skin cancer of the eyelids; surgical treatment; reconstructive surgery; prognostic factors

**For citation:** Sanginov DR, Huseynzoda ZH, Nazarov ShO, Mahmudova LSh, Niyazov IK. Current perspectives on surgical treatment and prognostic factors for recurrence of eyelid skin cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):389–398. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-389-398

### Сведения об авторах

*Сангинов Джумабой Рахматович*, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевого лечения ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», 730003, г. Душанбе, пр. Рудаки 139; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4311-3094>, [sanginov1952@gmail.com](mailto:sanginov1952@gmail.com).

*Хусейнзода Зафар Хабибулло*, д-р мед. наук, директор ГУ «Республиканский онкологический научный центр», главный специалист-онколог Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 734026, г. Душанбе, пр. Исмоили Сомони 59 а; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4823-8531>, [zafhab@mail.ru](mailto:zafhab@mail.ru).

*Назаров Шамсиддин Оймахмадович*, врач-онколог, ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевого лечения ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» Республики Таджикистан, 734026, г. Душанбе, пр. Исмоили Сомони 59 а; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5829-8431>, тел: +992 37 2261111; моб. тел: +99298889088, [shams.medik.88@gmail.com](mailto:shams.medik.88@gmail.com).

*Махмудова Лола Шарофовна*, канд. мед. наук, врач-онколог, ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 734026, г. Душанбе, пр. Исмоили Сомони 59 а; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2343-2036>, [makhmudova@mail.ru](mailto:makhmudova@mail.ru).

*Ниязов Илхомидин Каримович*, канд. мед. наук, врач-онколог, ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевого лечения ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» Республики Таджикистан, 734026, г. Душанбе, пр. Исмоили Сомони 59 а; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-043X>, [ilhomnike@mail.ru](mailto:ilhomnike@mail.ru).

*Sanginov Dzhumaboy Rakhmatovich*, DSc (Med.), Prof., the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Treatment, Avicenna Tajik State Medical University, 139 Rudaki Ave., Dushanbe, 730003, Tajikistan, email: [sanginov1952@gmail.com](mailto:sanginov1952@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4311-3094>.

*Huseinzoda Zafar Khabibullo*, DSc (Med.) Director, Republican Cancer Research Center; Chief Specialist Oncologist, the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, 59a Ismoil Somoni Ave., Dushanbe, 734026, Tajikistan, email: [zafhab@mail.ru](mailto:zafhab@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4823-8531>.

*Nazarov Shamsiddin Oymahmadovich*, MD, Oncologist, Republican Cancer Research Center, Assistant Professor, the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Treatment, Avicenna Tajik State Medical University, 59a Ismoil Somoni Ave., Dushanbe, 734026, Tajikistan, email: [shams.medik.88@gmail.com](mailto:shams.medik.88@gmail.com), tel.: +99237 2261111; +99298889088, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5829-8431>.

*Makhmudova Lola Sharofovna*, PhD (Med.), MD, Oncologist, Republican Cancer Research Center, 59a Ismoil Somoni Ave., Dushanbe, 734026, Tajikistan, email: [makhmudova@mail.ru](mailto:makhmudova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2343-2036>.

*Niyazov Ilhomidin Karimovich*, PhD (Med.), MD, Oncologist, Republican Cancer Research Center, Assistant Professor, the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Treatment, Avicenna Tajik State Medical University, 59a Ismoil Somoni Ave., Dushanbe, 734026, Tajikistan, email: [ilhomnike@mail.ru](mailto:ilhomnike@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2361-043X>.



*И.В. Грибкова<sup>1</sup>, А.А. Завьялов<sup>2</sup>*

## **Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами**

<sup>1</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва  
<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Серьезным осложнением онкологических заболеваний у детей является венозная тромбоземболия (ВТЭ). Одной из основных причин ее развития, помимо самого злокачественного новообразования, является наличие центрального венозного катетера. Развившуюся ВТЭ у детей обычно лечат «классическими» антикоагулянтами: нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и антагонистами витамина К (АВК). Однако их использование связано с множеством проблем: ежедневные инъекции (для гепаринов), межлекарственные взаимодействия и необходимость корректировки дозы в соответствии с содержанием витамина К в рационе (для АВК), тщательный регулярный мониторинг для поддержания целевых терапевтических уровней. Эти особенности лечения более обременительны у детей, чем у взрослых. Переход на терапию пероральными антикоагулянтами прямого действия могли бы значительно упростить ведение пациентов детского возраста с ВТЭ. В данной научной работе представлены и проанализированы основные итоги крупного клинического исследования EINSTEIN-Junior, целью которого было сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана и стандартных антикоагулянтов у детей с венозной тромбоземболией. Также в работе приводятся аргументы, позволяющие предположить эффективность и безопасность использования ривароксабана у детей с наличием онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** венозные тромбоземболические осложнения; онкологические заболевания; дети; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами. Вопросы онкологии. 2023;69(3):399–405. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-399-405

### **Введение**

Одним из серьезных осложнений злокачественных новообразований (ЗНО) является венозная тромбоземболия (ВТЭ) [1]. У детей ВТЭ встречается реже, чем у взрослых. Однако она может иметь серьезные последствия, приводя к нарушению проходимости сосудов, формированию хронической легочной гипертензии, развитию посттромботического синдрома и др. [2].

Общая распространенность ВТЭ у детей по всем типам ЗНО составляет около 16 % [3]. Первое место в структуре ЗНО в педиатрии занимают гемобластозы, соответственно, и наиболее высокий риск ВТЭ у детей наблюдается при гематологических ЗНО [4]. Симптоматические венозные тромбозы при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) встречаются у 1,1–36,5 % пациентов; при лимфомах — у 10,7 %; при остром миелоидном лейкозе — у 6 % [4].

Существует несколько дополнительных факторов риска ВТЭ у детей (помимо самого ЗНО): хирургическое вмешательство, химиотерапия, госпитализация в отделение интенсивной терапии, продолжительность пребывания в стационаре, инфекционные осложнения, приобретенные и наследственные хронические заболевания и др. [5]. Возраст также является фактором риска развития ВТЭ: чаще всего тромботические осложнения возникают у детей грудного возраста и подростков [6, 7]. Но наибольший риск развития ВТЭ в педиатрии связан с наличием центрального венозного катетера (ЦВК): частота ВТЭ, ассоциированной с ЦВК, достигает 60 % (у новорожденных — 94 %) [7].

Применение стандартной антикоагулянтной терапии (гепаринов и антагонистов витамина К (АВК)) связано с такими проблемами, как необходимость частых инъекций, постоянного мониторинга и подбора дозы и др. Факторы, еще дополнительно усложняющие ведение детей с ВТЭ, включают необходимость общей анестезии или наркоза во время диагностических исследований, ограниченный сосудистый доступ, диетические различия и потенциальные

проблемы с соблюдением режима лечения [8]. Переход на терапию пероральными антикоагулянтами прямого действия мог бы значительно упростить ведение пациентов детского возраста с ВТЭ. Однако количество исследований в этой области недостаточно.

В 2018–2020 гг. были опубликованы результаты клинического исследования использования ривароксабана — прямого перорального ингибитора фактора Ха у детей для лечения и профилактики ВТЭ. В данной работе суммированы основные результаты этого исследования, и обсуждаются возможности использования ривароксабана у детей с наличием онкологических заболеваний.

**Проблемы, связанные со стандартным лечением ВТЭ у детей.** Нефракционированные гепарины (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) ингибируют тромбин и фактор Ха [9]. Часто НФГ используется для краткосрочного лечения ВТЭ из-за его короткого периода полувыведения. Однако из-за различий в фармакокинетическом профиле НФГ у детей разного возраста требуется постоянный контроль и титрование дозы [8]. Более того, НФГ требует антитромбина в качестве кофактора для своего антикоагулянтного эффекта, однако уровни эндогенного циркулирующего антитромбина физиологически ниже у младенцев и патологически снижены при многих острых заболеваниях [8].

Более сильное ингибирующее действие НМГ оказывают на фактор Ха, чем на тромбин [9], и имеют более длительный период полувыведения и более предсказуемые фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) свойства. Однако, как и НФГ, НМГ связаны с активностью эндогенного антитромбина, а также имеют инъекционный способ введения.

Другие препараты, такие как синтетический пентасахарид ингибитор фактора Ха фондапаринукс и прямые ингибиторы тромбина (например, бивалирудин, аргатробан), обеспечивают более предсказуемый фармакодинамический профиль. Опубликованы ограниченные клинические данные о применении фондапаринукса и бивалирудина у детей [10, 11]. Как и гепарины, эти антикоагулянты вводят парентерально; однако фондапаринукс требует подкожной инъекции один раз в день по сравнению с инъекцией два раза в день, необходимой для НМГ. Тем не менее, парентеральное введение все еще остается препятствием для широкого применения у детей.

АВК вводят перорально, но у них есть несколько недостатков, которые ограничивают их использование, включая отсроченное начало терапевтического эффекта и длительное время для его отмены. Они имеют узкое терапевтическое окно и связаны с многочисленными лекарствен-

ными и пищевыми взаимодействиями. Лекарственные взаимодействия вызывают особенно много проблем у тяжелобольных детей, получающих сложные схемы лечения несколькими препаратами [12]. Дозировку АВК у детей необходимо регулярно контролировать и корректировать для поддержания целевого международного нормализованного отношения, хотя, ни в одном исследовании не был определен оптимальный терапевтический диапазон у детей [8]. Более низкие уровни некоторых факторов свертывания крови у новорожденных, а также различное потребление витамина К из-за разного уровня витаминов в грудном молоке и молочных смесях, делают использование АВК чрезвычайно сложным. Фактически, терапия АВК у новорожденных не рекомендуется в некоторых странах [8].

**Применение прямых пероральных антикоагулянтов у взрослых пациентов с онкологическим заболеванием.** Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) избирательно ингибируют специфические факторы свертывания крови без необходимости использования кофактора; они включают ингибиторы фактора Ха: аписабан, эдоксабан и ривароксабан — и прямой ингибитор тромбина дабигатран. ПОАК могут иметь преимущества перед классическими антикоагулянтами (НФГ, НМГ и АВК) из-за их перорального пути введения, предсказуемой фармакокинетики, отсутствия зависимости от антитромбина, меньшего количества взаимодействий с лекарственными средствами и пищей, более широкого терапевтического окна и потенциально меньшей потребности в мониторинге. Эти характеристики делают ПОАК благоприятными для амбулаторного применения и для длительного использования.

В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сравнивали ПОАК со стандартными антикоагулянтами для неотложной терапии тромбоза у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [13–16]. В исследовании HOKUSA1 VTE сравнивали эффективность и безопасность применения эдоксабана (НМГ в течение 5 дней с последующим приемом эдоксабана 60 мг в день) с НМГ (далтепарин 200 МЕ/кг ежедневно в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг ежедневно) [13]. Исследование SELECT-D было посвящено сравнению эффективности и безопасности применения ривароксабана (15 мг два раза в сутки в течение 21 дня, а затем по 20 мг ежедневно) с НМГ (далтепарин, как описано ранее) [14]. В исследованиях ADAM-VTE [15] и Caravaggio [16] изучали эффективность и безопасность применения аписабана (10 мг два раза в день в течение 7 дней с последующим приемом по 5 мг два раза в день) по сравнению с НМГ (далтепарин,

как описано ранее). Были опубликованы три систематических обзора и метаанализа, объединяющие результаты этих четырех РКИ [17–19]. Авторы сделали вывод, что применение ПОАК сопряжено с более низким риском рецидива ВТЭ, чем применение НМГ. Однако они также показали, что риск больших кровотечений несколько выше при использовании ПОАК, чем при терапии НМГ. Но эти различия не являются статистически значимыми.

Таким образом, для взрослых пациентов с онкологическим заболеванием было показано, что ПОАК являются эффективными и относительно безопасными препаратами, представляя ценный и часто лучший терапевтический вариант по сравнению с НМГ.

**Применение ривароксабана у детей.** Исследования возможности применения ривароксабана в педиатрии начались еще в 2012 г. с работ *in vitro*, в которых оценивали его антикоагулянтный эффект в плазме крови детей разного возраста, включая новорожденных [20, 21]. Затем была разработана фармакокинетическая модель, которая позволила определить режим дозирования для клинического исследования у педиатрических пациентов (0–18 лет) [22].

В 2018–2020 гг. были опубликованы результаты EINSTEIN-Junior (EINSTEIN-Jr) — клинического исследования (I–III фазы), целью которого было сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана и стандартных антикоагулянтов у детей с венозной тромбоземболией.

Фаза I EINSTEIN-Jr представляла собой многоцентровое исследование для оценки ФК, ФД и профиля безопасности однократной дозы ривароксабана с поправкой на массу тела (эквивалентной дозе 10 мг или 20 мг для взрослых) у 59 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет [23, 24]. В исследовании сообщалось о предсказуемых профилях ФК/ФД во всех возрастных группах. Эпизодов кровотечений зарегистрировано не было [23].

В исследовании II фазы EINSTEIN-Jr в разных возрастных группах оценивали безопасность, эффективность и ФК/ФД ривароксабана у 93 детей с ВТЭ. Доза ривароксабана была скорректирована по массе тела с целью создания концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком. Ривароксабан назначался в виде таблетки один раз в день (в возрасте 6–17 лет) или в виде пероральной суспензии: два раза в день (в возрасте от 6 мес. до 11 лет) и три раза в день (в возрасте до 6 мес.) в течение 30 дней (или 7 дней в возрасте до 6 мес.) [25]. Пероральная суспензия ривароксабана была специально разработана для удобства дозирования и введения, особенно у маленьких детей. Суспензию при-

готовляли в концентрации 1 мг/мл и вводили с помощью дозирующего устройства. Было показано, что она имеет сходные фармакокинетические свойства с таблетированной формой.

В данном исследовании серьезных кровотечений или симптоматических рецидивирующих венозных тромбоземболических осложнений не наблюдалось. Целевое терапевтическое воздействие было подтверждено у детей с массой тела  $\geq 30$  кг при приеме ривароксабана один раз в сутки и у детей с массой тела от  $\geq 20$  до  $< 30$  кг при приеме ривароксабана два раза в сутки.

Было обнаружено, что у детей с массой тела менее 20 кг, и особенно у детей с массой тела менее 12 кг, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) — величина, пропорциональная общему количеству препарата в системном кровотоке — не соответствовала целевому диапазону воздействия на взрослых. На основании этих результатов было рекомендовано для исследования III фазы увеличить дозы ривароксабана для этих пациентов и разбить введение на два-три приема, чтобы избежать чрезмерных концентраций в конце интервала дозирования. Было рекомендовано введение ривароксабана два раза в день лицам с массой тела не менее 12 кг, но менее 20 кг и введение три раза в день лицам с массой тела менее 12 кг [25].

Исследование III фазы EINSTEIN Junior — рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ривароксабана и стандартной антикоагулянтной терапии (НФГ, НМГ, фондапаринукс или АВК) у детей. В исследование было включено 500 пациентов (в возрасте от рождения до  $< 18$  лет) с подтвержденным диагнозом острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до  $< 18$  лет, 101 ребенок — от 6 до  $< 12$  лет, 69 детей — от 2 до  $< 6$  лет и 54 ребенка — в возрасте до 2 лет. Среди включенных в исследование пациентов 112 имели онкологическое заболевание.

Приблизительно 25 % исходных событий ВТЭ были связаны с наличием ЦВК и чаще всего встречались в подгруппах детей от 12 до  $< 18$  лет и младше 2 лет. Около 23 % зарегистрированных тромботических событий относились к тромбозам церебральных венозных синусов (или тромбозам вен головного мозга или пазух), которые чаще всего встречались у детей в возрасте 2–11 лет, и обычно были связаны с инфекциями уха и сосцевидного отростка. И у 51 % пациентов были другие, не связанные с катетером, венозные тромбоземболические осложнения, которые чаще всего встречались у подростков [26].

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами парентеральной антико-

агулянтной терапии в течение 5-9 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии ривароксабаном или препаратом сравнения. Из 112 включенных в исследование онкологических пациентов 80 детей были включены в группу терапии ривароксабаном.

Лечение антикоагулянтами продолжалось от 1 до 12 мес. Основной период лечения составлял 3 мес. (1 мес. для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). После его окончания прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжен до 12 мес. (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 мес.).

Ривароксабан назначался в виде таблеток или суспензии, которые дозировались пропорционально массе тела ребенка (с созданием концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком). Подбор дозы ривароксабана предварительно осуществлялся в рамках исследований I-II фазы. Рекомендуемые дозы ривароксабана, подобранные с учетом веса тела ребенка указаны в табл. 1.

**Таблица 1. Рекомендуемые дозы ривароксабана, подобранные с учетом веса тела ребенка (с созданием концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком) (по [25])**

Вес, кг	Общая дневная доза ривароксабана, мг	Режим
От 2.6 до < 3	2.4	0.8 3 раза в день
От 3 до < 4	2.7	0.9 3 раза в день
От 4 до < 5	4.2	1.4 3 раза в день
От 5 до < 6	4.8	1.6 3 раза в день
От 6 до < 7	4.8	1.6 3 раза в день
От 7 до < 8	5.4	1.8 3 раза в день
От 8 до < 9	7.2	2.4 3 раза в день
От 9 до < 10	8.4	2.8 3 раза в день
От 10 до < 12	9.0	3.0 3 раза в день
От 12 до < 20	10.0	5.0 2 раза в день
От 20 до < 30	10.0	5.0 2 раза в день
От 30 до < 40	15.0	15.0 1 раз в день
От 40 до < 50	15.0	15.0 1 раз в день
≥ 50	20.0	20.0 1 раз в день

Результаты исследования показали, что частота повторного эпизода ВТЭ достоверно не различалась между группами и составила 1,2 % в группе ривароксабана и 3 % в группе стандартной антикоагулянтной терапии (отношение рисков (ОШ) 0.40; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0.11–1.41) [26]. Реканализация тромба (рассасывание тромба с восстановлением просвета сосуда) при повторной визуализации наблюда-

лась чаще в группе ривароксабана (у 128 из 335 пациентов (38 %)), чем в группе сравнения (у 43 из 165 пациентов (26 %)). Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп.

Также не было выявлено достоверных различий по частоте клинически значимых кровотечений: 3,0 % в группе ривароксабана (в том числе 1,2 % случаев желудочно-кишечных кровотечений) и 1,9 % в группе стандартной терапии (ОШ 1.58; 95 % ДИ 0.51-6.27). В контрольной группе было зарегистрировано 2 эпизода большого кровотечения, в группе ривароксабана таких эпизодов не наблюдали. Показатели эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению со стандартными антикоагулянтами у детей соответствовали тем, которые наблюдались у взрослых пациентов в предыдущих исследованиях ривароксабана [27]. Оценка фармакокинетических параметров исследования III фазы подтвердила, что уровни ривароксабана в плазме были эквивалентны уровням, наблюдаемым при приеме 20 мг один раз в сутки у взрослых. Результаты были сходными для таблеток и суспензий [27].

### Обсуждение

Частым осложнением онкологических заболеваний у детей является ВТЭ. Ее лечение, как правило, основано на данных, полученных из исследований с участием взрослых, с учетом результатов наблюдений за небольшим количеством пациентов детского возраста, подтверждающих его эффективность и безопасность у детей. В настоящее время для терапии ВТЭ используют в основном НФГ, НМГ, АВК. Однако связанные с этой терапией проблемы, особенно существенные для пациентов детского возраста, заставляют искать иные методы лечения ВТЭ у детей.

В последние годы появились результаты крупного исследования EINSTEIN-Junior, в котором было показано, что пероральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан сопоставим по эффективности и безопасности со стандартной антикоагулянтной терапией пациентов в возрасте до 18 лет, имеющих диагноз ВТЭ. При этом данный препарат гораздо более удобен в применении, нежели классические антикоагулянты. А специально разработанная суспензия еще более облегчает введение препарата детям, особенно младшего возраста. Ибо еще одним ограничивающим фактором, общим для всех антикоагулянтов, применяемых в настоящее время у детей, является отсутствие соответствующих возрасту лекарственных форм (например, расфасованных педиатрических объемов или пероральных жидких лекарственных форм).

Таким образом, ривароксабан эффективен, безопасен и удобен в применении у детей в общей популяции. Остается вопрос о возможности его использования в детской онкологии.

Одним из результатов EINSTEIN-Jr было то, что относительная эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению со стандартными антикоагулянтами у детей были аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях лечения ривароксабаном у взрослых. Обширные данные EINSTEIN-Jr также подтверждают его стабильный фармакокинетический профиль с уровнями препарата сопоставимыми с таковыми у взрослых пациентов. В то же время недавно проведенные крупномасштабные исследования у взрослых больных с онкологическими заболеваниями показали эффективность и безопасность применения ПОАК для неотложной терапии тромбоза. После этих исследований Международное общество тромбоза и гемостаза предложило использовать ПОАК для онкологических больных с диагнозом ВТЭ, низким риском кровотечения и отсутствием лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Таким образом, можно предположить, что подобный эффект терапии препаратом будет наблюдаться и у детей. К тому же в число пациентов, включенных в исследование EINSTEIN-Jr, входили 112 человек с онкологическим заболеванием, 80 из которых принимали ривароксабан.

Все же при назначении ривароксабана онкологическим пациентам следует учитывать, что наличие опухолевого заболевания связано не только с повышенным риском ВТЭ, но и с увеличенным риском серьезных кровотечений [28]. Исследования применения ривароксабана у взрослых с ЗНО показали, что риск больших кровотечений несколько выше при использовании ПОАК, чем при лечении НМГ. Поэтому очень важно оценить риск возникновения кровотечения, а также иметь возможность его купирования в случае необходимости.

В заключение, ривароксабан представляется эффективным и безопасным препаратом для лечения ВТЭ у детей с онкологическими заболеваниями. Это открывает возможность лечения детей пероральными схемами ривароксабана с поправкой на массу тела, вводимыми в виде таблеток или суспензии, без необходимости лабораторного мониторинга или корректировки дозы, избавляя от неудобств, связанных с частым забором крови и подкожными инъекциями.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Athale U, Siciliano S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):792–7. doi:10.1002/pbc.21734.
2. Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e144-53. doi:10.1016/S2352-3026(18)30224-2.
3. Piovesan D, Attard C, Monagle P, et al. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(06):1015–21. doi:10.1160/TH13-10-0827.
4. Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):66–74 [Zharkov PA, Rumyantsev AG, Novichkova GA. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):66–74 (In Russ.)]. doi:10.17650/2311-1267-2015-1-66-74.
5. Male C, Monagle P, Albisetti M, et al. Direct oral anticoagulants: overcoming the challenges of managing venous thromboembolism in children. *J Pediatr*. 2022;240:14-23. doi:10.1016/j.jpeds.2021.09.025.
6. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:251-6. doi:10.1097/PCC.0b013e3181f36bd9.
7. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47:763-6. doi:10.1203/00006450-200006000-00013.
8. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.
9. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1135-45. doi:10.1111/jth.13312.
10. Ko RH, Michieli C, Lira JL, et al. FondaKIDS II: long-term followup data of children receiving fondaparinux for treatment of venous thromboembolic events. *Thromb Res*. 2014;134:643-7. doi:10.1016/j.thromres.2014.07.026.
11. O'Brien SH, Yee DL, Lira J, et al. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1615–22. doi:10.1111/jth.13057.
12. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S–33S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.204S.
13. Raskob GE, Büller HR, Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;379(1):95-96. doi:10.1056/NEJMc1806646.

14. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034.
15. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–21. doi:10.1111/jth.14662.
16. Verso M, Munoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer.* 2021;148:371–381. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.026.
17. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128–1136. doi:10.1055/s-0040-1712098.
18. Moik F, Posch F, Zielinski C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;00:1–12. doi:10.1002/rth2.12359.
19. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020;136(12):1433–1441. doi:10.1182/blood.2020005819.
20. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, et al. The in vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in children. *Thromb Res.* 2012;130:804–7. doi:10.1016/j.thromres.2012.07.009.
21. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, et al. The in-vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:237–40. doi:10.1097/MBC.0000000000000033.
22. Willmann S, Becker C, Burghaus R, et al. Development of a paediatric population-based model of the pharmacokinetics of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:89–102. doi:10.1007/s40262-013-0090-5.
23. Kubitzka D, Willmann S, Becka M, et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018;16:31. doi:10.1186/s12959-018-0186-0.
24. Willmann S, Thelen K, Kubitzka D, et al. Pharmacokinetics of rivaroxaban in children using physiologically based and population pharmacokinetic modelling: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018;16:32. doi:10.1186/s12959-018-0185-1.
25. Monagle P, Lensing AWA, Thelen K, et al. Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies. *Lancet Haematol.* 2019;6:e500–9. doi:10.1016/S2352-3026(19)30161-9.
26. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e18–27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
27. Young G, Lensing AWA, Monagle P, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An EINSTEIN-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1672–85. doi:10.1111/jth.14813.
28. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–8. doi:10.1182/blood-2002-01-0108.

Поступила в редакцию 25.11.2022

Прошла рецензирование 13.02.2023

Принята в печать 16.02.2023

*I.V. Gribkova<sup>1</sup>, A.A. Zavyalov<sup>2</sup>*

### Exploring the Potential of Rivaroxaban in Children with Cancer: Advantages over Standard Anticoagulants

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

<sup>2</sup>Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Venous thromboembolism (VTE) is a significant complication in pediatric oncology. Besides being the most malignant neoplasm itself, the presence of central venous catheters plays a key role in its development. Current treatment approaches for VTE in children involve the use of “classic” anticoagulants such as unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and vitamin K antagonists (VKA). However, their use presents several challenges, including daily injections (for heparins), drug interactions, and the need for dose adjustment based on dietary vitamin K intake (for VKA). Moreover, strict monitoring is required to maintain therapeutic target levels. These treatment complexities pose greater burdens in pediatric patients compared to adults. Switching to direct oral anticoagulants could simplify the management of pediatric patients with VTE.

The article presents and analyzes the key findings of the EINSTEIN-Junior clinical trial, which aimed to compare the effectiveness and safety of rivaroxaban with standard anticoagulants in children with venous thromboembolism. Furthermore, the article discusses the potential efficacy and safety of rivaroxaban in children with cancer.

**Keywords:** venous thromboembolic complications; cancer; children; direct oral anticoagulants; rivaroxaban

**For citation:** Gribkova IV, Zavyalov AA. Exploring the potential of rivaroxaban in children with cancer: advantages over standard anticoagulants. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):399–405. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-399-405

**Сведения об авторах**

\**Грибкова Ирина Владимировна*, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела организации здравоохранения ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, eLibrary SPIN-код 1559-3870, тел.: +7(495)530-12-89, [igribkova@yandex.ru](mailto:igribkova@yandex.ru).

*Завьялов Александр Александрович*, д-р мед. наук, проф., руководитель Онкологического Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, eLibrary SPIN-код: 5087-2394, тел.: +7(495)530-12-89, [AZAV06@mail.ru](mailto:AZAV06@mail.ru).

\**Gribkova Irina Vladimirovna*, PhD (Bio.), Leading Researcher of the department of healthcare organization, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9 Sharikopodshipnikovskaya Street, Moscow, 115088, Russia, tel.: +7(916) 078-73-90, +7 (495) 530-12-89, email: [igribkova@yandex.ru](mailto:igribkova@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, eLibrary SPIN-код 1559-3870.

*Aleksander Alexandrovich Zavyalov*, DSc (Med.), Prof., Head of the Cancer Center of the Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshala Novikova St., Moscow, 123098, tel.: +7 (495) 530-12-89, email: [AZAV06@mail.ru](mailto:AZAV06@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, eLibrary SPIN-код 5087-2394.



Д.Д. Громов<sup>1,2</sup>, О.В. Чемакина<sup>1,2</sup>, А.В. Светлакова<sup>1,2</sup>, А.В. Агаева<sup>1,2</sup>,  
Л.Е. Валькова<sup>1</sup>, А.А. Дяченко<sup>1</sup>, Д.В. Богданов<sup>1,2</sup>, Е.Ф. Потехина<sup>2</sup>, М.Ю. Вальков<sup>1,2</sup>

## Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Архангельск

<sup>2</sup>ГБУ АО «АКОД», г. Архангельск

Рак яичников (РЯ) является одним из самых агрессивных среди новообразований женской репродуктивной сферы, уровень выживаемости при РЯ сохраняется на низком уровне и различается между странами. Цель исследования — оценить предикторы выживаемости при РЯ в Архангельской области (АО) в период с 2000 по 2021 гг. по данным регионального популяционного регистра рака. Другой задачей анализа является оценка динамики выживаемости РЯ в период пандемии COVID-19.

**Материалы и методы.** Сплошные данные о РЯ за период 2000–2021 гг. были получены из Архангельского областного канцер-регистра (АОКР). Опухолеспецифическую выживаемость (ОСВ) рассчитывали методами Life tables и Kaplan-Meier. Оценку степени влияния прогностических факторов на ОСВ проводили с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Cox.

**Результаты.** Проанализировано 2703 случая. Однолетняя и 5-летняя выживаемость ОСВ для всей популяции составила 70,4 % (95 % ДИ 68,6–72,1 %) и 51,4 % (95 % ДИ 49,3–53,4 %). Показатели 5-летней выживаемости составили 93,1 % (95 % ДИ 90,9–94,8 %), 74,7 % (95 % ДИ 69,4–79,3 %), 29,1 % (95 % ДИ 25,7–32,6 %), 9,4 % (95 % ДИ 6,7–12,6 %) при I, II, III, IV стадиях соответственно. Значимыми факторами неблагоприятного прогноза были пожилой возраст (отношение рисков смерти (ОР) от РЯ сравнительно с подгруппой до 39 лет 3,6–13,9), проживание в сельской местности (ОР 1,3), неопределенная морфология РЯ (ОР 3,6) и отсутствие сведений о специальном лечении (ОР 5,8). В многомерной модели независимое влияние на прогноз оказали возраст, стадия, наличие сведений о лечении. Однолетняя выживаемость в период пандемии COVID-19 составила 71,8 % (95% ДИ 65,1–77,4 %), в 2013–2019 гг. — 73,8 % (95 % ДИ 70,9–76,5 %). Скорректирован-

ный риск смерти для периода 2020–2021 гг. не снижался, сравнительно с предыдущим периодом.

**Заключение.** В эпидемиологическом анализе установлено, что неблагоприятное влияние на исход заболевания оказывают пожилой возраст и проживание в районах, удаленных от города, что может быть частично объяснено более высокой распространенностью РЯ на момент выявления и реже применяемым специальным лечением у этих категорий больных. Выживаемость больных в период пандемии COVID-19 существенно не снижалась. Для более детального анализа планируется исследование высокого разрешения.

**Ключевые слова:** популяционный регистр рака; рак яичников; выживаемость; эпидемиологические факторы прогноз; COVID-19

Для цитирования: Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Агаева А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Предикторы выживаемости при раке яичников: популяционное исследование по данным областного регистра рака. Вопросы онкологии. 2023;69(3):406–414. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414

### Введение

Рак яичников является частым онкологическим заболеванием женской репродуктивной сферы с высоким риском смерти. По данным проекта «Global Cancer Observatory» Международного агентства по исследованию рака, рак яичников (РЯ) в 2020 г. занимал 8-е место по числу впервые выявленных случаев и по числу смертей от онкологических заболеваний у женщин в мире [1]. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения доля РЯ в 2021 г. составила 4,2 % (8 место). На протяжении последних 11 лет стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости был стабильным, варьируя от 10,7 до 10,5 на 100 000 женского на-

селения в 2011 и 2021 гг. соответственно. При этом стандартизованный показатель смертности за этот же период уменьшился на 17 %, с 5,5 до 4,7 на 100 000 женского населения [2].

Невысокий, сравнительно с другими ЗНО женской репродуктивной сферы, уровень смертности при РЯ определяется низким уровнем заболеваемости. Более надежным индикатором уровня организации онкологической помощи является выживаемость [3], уровень которой от уровня заболеваемости не зависит. Согласно данным эпидемиологических анализов, выживаемость больных РЯ ниже, чем при остальных ЗНО женской репродуктивной сферы. Существуют значительные различия в выживаемости при РЯ между отдельными странами. Так в глобальном анализе CONCORD-3, в период с 2010 по 2014 гг., 5-летняя относительная выживаемость в России составляла 37 %, что ниже, чем в странах с развитой экономикой и значительно выше, чем в ряде стран Азии, Африки и Латинской Америки [4]. Существенными эпидемиологическими факторами, определяющими большие различия в уровнях выживаемости при РЯ между странами, являются стадия на момент установления диагноза и доступность квалифицированного лечения.

Поскольку РЯ не имеет ранних симптомов, заболевание часто выявляют в распространённой форме, когда возможности лечения ограничены. Организация лечения РЯ может быть связана с трудностями организационного и финансового характера, его стоимость существенно возрастает в распространённых стадиях [5]. Анализ эпидемиологических факторов прогноза выживаемости при РЯ используется в ряде стран и служит важным инструментом для улучшения организации онкологической помощи [6].

Такой анализ может быть проведен только по данным популяционных регистров рака (ПРР), содержащих сведения о всех случаях ЗНО на определенной территории, и индивидуально прослеживающих их до смерти [7]. Регистрация рака обязательна в СССР/России с 1953 г. [8], поэтому расчет показателей заболеваемости в нашей стране, в целом, на высоком уровне. Однако для расчета выживаемости необходимы своевременные и полные данные о смерти больных, что доступно не в каждом регистре рака. Архангельский областной канцер-регистр (АОКР) имеет своевременный и полный доступ к данным о смерти больных с 2000 г., качество регистрации подвергается регулярным аудитам [4, 9], что позволяет проводить анализы выживаемости на основе его данных. Популяционные анализы выживаемости больных РЯ с анализом факторов прогноза ранее в России не публиковались.

Цель исследования — оценить основные предикторы выживаемости при РЯ в Архангельской области (АО) в период с 2000 по 2021 гг. по данным регионального популяционного регистра рака. Другой задачей анализа является оценка динамики выживаемости в период пандемии COVID-19.

## Материалы и методы

Настоящий анализ является фрагментом исследования «Углубленное изучение факторов прогноза выживаемости при ЗНО женской репродуктивной сферы на основе данных популяционного ракового регистра Архангельской области и разработка программы по улучшению выживаемости и снижению смертности», выполняемого в рамках Государственного задания МЗ РФ. Тема исследования одобрена этическим комитетом СГМУ 29.09.21 г., заключение № 07/09–21.

*Характеристика наблюдений:* данные обо всех пациентах с РЯ за период с 2000–2021 гг. были извлечены из базы данных АОКР, находящейся на базе ГБУ АО «АКОД». Все данные были деперсонифицированы. Переменные для анализа включали идентификационный номер в регистре, полную дату рождения, место жительства (город/село), дату установления диагноза, морфологический код и топографию опухоли по МКБ-10, стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8 издания, 2017. Ранее установленные случаи РЯ рестадировали. Весь анализируемый период разделили на временные отрезки 2000–2006, 2007–2012, 2013–2019, 2020–2021; для оценки влияния на выживаемость во время пандемии COVID-19 отдельно выделен период 2020–2021 гг.

*Методы анализа выживаемости:* в качестве инструмента оценки выживаемости была выбрана опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ): событием считали смерть от рака яичников, умерших от других причин, в т. ч. от других ЗНО, цензурировали по дате смерти, живых — по дате последней проверки, 01 февраля 2022 г. Опухолеспецифическую выживаемость рассчитывали методами Life tables с оценкой 1- и 5-летней выживаемости, Kaplan-Meier с построением кривых выживаемости и лог-ранговым критерием для сравнения выживаемости по группам. Регрессионная модель пропорциональных рисков Сох использована для оценки степени влияния прогностических факторов на ОСВ. В многофакторную модель Сох переменные вводили форсированно. Все значения рассчитывали с 95 % доверительным интервалом (ДИ), статистически значимыми различия считались при показателе  $p < 0,05$ . Анализ проводили с помощью статистического пакета Stata 15, StataCorp LLC.

## Результаты

За период с 2000 по 2021 гг. было отобрано 2703 пациентки с диагнозом РЯ. 117 больных не были включены в анализ выживаемости, т. к. диагноз им был установлен посмертно. Таким образом, для проведения анализа были использованы данные 2586 пациенток с диагнозом РЯ. За весь период наблюдения зарегистрировано 1189 смертей от РЯ. 1- и 5-летняя выживаемость ОСВ для всей популяции составила 70,4 % (95 % ДИ 68,6–72,1 %) и 51,4 % (95 % ДИ 49,3–53,4 %). Показатели ОСВ для отдельных подгрупп больных представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Опухолеспецифическая выживаемость в подгруппах больных раком яичников. Данные АОКР, 2000-2021 гг.**

**Table 1. Cancer-specific survival in ovarian cancer by subgroups. ARCR data, 2000-2021.**

Фактор Factor	N (%)	1-летняя, % (95 % ДИ) 1-year, % (95 % CI)	5-летняя, %, (95 % ДИ) 5-year, % (95 % CI)
<b>Место проживания Place of residence</b>			
город urban	1975 (73,1)	71,9 (69,9–73,9)	53,3 (50,9–55,6)
село rural	728 (26,9)	66,3 (62,6–69,6)	45,9 (42,0–49,8)
<b>Возраст Age</b>			
0-39	276 (10,2)	95,2 (91,9–97,2)	87,7 (83,0–91,2)
40-59	1096 (40,5)	82,3 (79,8–84,4)	58,7 (55,6–61,8)
60-79	1153 (42,7)	58,6 (55,6–61,4)	39,3 (36,2–42,4)
80 и старше 80 years and older	178 (6,6)	31,7 (24,7–38,9)	19,7 (13,2–27,3)
<b>Морфология ЗНО Morphology</b>			
эпителиальные epithelial	1520 (56,2)	72,8 (70,4–74,9)	47,1 (44,3–49,8)
стромальные stromal	181 (6,7)	93,8 (89,1–96,5)	88,9 (83,1–92,8)
герминогенные germinogenic	30 (1,1)	86,4 (67,8–94,7)	82,8 (63,5–92,5)
пограничные borderline	357 (13,2)	99,1 (97,3–99,7)	97,2 (94,7–98,5)
прочие* other*	456 (16,9)	43,8 (39,1–48,3)	22,4 (18,5–26,6)
не определена not defined	159 (5,9)	28,4 (21,4–35,8)	13,7 (8,1–20,6)
<b>Стадия Stage</b>			
1	807 (29,9)	98,2 (97,0–98,9)	93,1 (90,9–94,8)
2	342 (12,7)	90,9 (87,3–93,6)	74,7 (69,4–79,3)
3	831 (30,7)	63,7 (60,3–66,9)	29,1 (25,7–32,6)
4	541 (20,0)	35,9 (31,8–40,0)	9,4 (6,7–12,6)
неизвестна unknown	182 (6,7)	41,3 (34,1–48,4)	35,4 (28,4–42,4)
<b>Период Time period</b>			
2000-2006	806 (29,8)	66,5 (63,1–69,7)	47,4 (43,9–50,9)
2007-2012	672 (24,9)	69,7 (66,1–73,1)	47,8 (43,9–51,6)
2013-2019	967 (35,8)	73,8 (70,9–76,5)	56,3 (52,8–59,6)
2020-2021	258 (9,5)	71,8 (65,1–77,4)	
<b>Сведения о специальном противоопухолевом лечении Data on cancer treatment</b>			
имеются present	2051 (75,9)	86 (84,4–87,4)	62,8 (60,5–65,0)
нет данных no data	652 (24,1)	20,6 (17,6–24,0)	15,0 (12,0–18,0)

\*недифференцированная карцинома, саркома, атипичная карциноидная опухоль, карциносаркома, смешанные опухоли

**Таблица 2. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ ОСВ больных раком яичников (регрессия Cox). Данные АОКР 2000-2021 гг.**

**Table 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis of cancer-specific survival in ovarian cancer patients. ARCR data, 2000-2021**

Фактор Factor	Отношение рисков, ОР (95 % ДИ) Hazard ratio, HR (95 % CI)	
	Однофакторный Univariate	Многофакторный Multivariate
Место проживания Place of residence		
город urban	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
село rural	1,28 (1,12–1,45)	1,10 (0,97–1,25)
Возраст Age		
0-39	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
40-59	3,66 (2,63–5,10)	2,41 (1,71–3,40)
60-79	7,11 (5,12–9,87)	3,39 (2,40–4,80)
80 и старше 80 years and older	13,88 (9,49–20,32)	4,35 (2,90–6,51)
Морфология Morphology		
эпителиальные epithelial	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
стромальные stromal	0,20 (0,14–0,29)	0,55 (0,37–0,81)
герминогенные germinogenic	0,25 (0,10–0,60)	0,50 (0,20–1,24)
пограничные borderline	0,06 (0,03–0,09)	0,15 (0,09–0,25)
прочие* other*	2,00 (1,74–2,29)	1,16 (1,01–1,34)
не определён not defined	3,56 (2,92–4,34)	0,58 (0,46–0,73)
Стадии Stage		
1	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
2	4,05 (2,94–5,56)	3,22 (2,33–4,44)
3	16,00 (12,29–20,81)	11,07 (8,43–14,54)
4	34,31 (26,19–44,97)	18,51 (13,94–24,58)
неизвестна unknown	8,94 (6,28–12,74)	7,40 (5,14–10,65)
Период		
2000-2006	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
2007-2012	1,01 (0,87–1,16)	0,98 (0,85–1,13)
2013-2019	0,75 (0,65–0,86)	0,71 (0,62–0,83)
2020-2021	0,66 (0,49–0,89)	0,71 (0,52–0,96)
Сведения о специальном противоопухолевом лечении Data on cancer treatment		
имеются present	1,0 (референтная) 1,0 (reference)	
нет данных no data	5,82 (5,15–6,58)	4,34 (3,72–5,08)

\*недифференцированная карцинома, саркома, атипичная карциноидная опухоль, карциносаркома, смешанные опухоли

При первичном анализе факторов, доступных в регистре рака, было установлено, что 5-летняя выживаемость пациенток, проживающих в городах, была выше, чем у пациенток из сельской местности — 53,3 (95 % ДИ 50,9–55,6) против 45,9 (95 % ДИ 42,0–49,8) соответственно. Опухольеспецифическая выживаемость больных РЯ закономерно снижалась с увеличением возраста: в возрастной подгруппе до 39 лет более 5 лет жили 87,7 % (95 % ДИ 83,0–91,2 %), в то время в группе пациенток 80 лет и старше — 19,7 % (95 % ДИ 13,2–27,3).

Стромальные и герминогенные ЗНО яичников были ассоциированы с наиболее благоприятным прогнозом — 5-летняя выживаемость составила 88,9 % (95 % ДИ 83,1–92,8 %) и 82,8 % (95 % ДИ 63,5–92,5 %) соответственно. При эпителиальных опухолях более 5 лет жили 47,1 % (95 % ДИ 44,3–49,8 %) больных. При опухолях с пограничной злокачественностью 5-летняя выживаемость составляет 97,2 %. Наиболее низкий уровень 5-летней выживаемости обнаружен у больных без гистологической верификации диагноза — 13,7 % (95 % ДИ 8,1–20,6 %).

Стадия РЯ определяла прогноз выживаемости: у пациенток с I стадией РЯ 5-летняя выживаемость составила 93,1 % (95 % ДИ 90,9–94,8 %), в то время как при IV стадии выживаемость была 9,4 % (95 % ДИ 6,7–12,6 %). До 2020 г. выживаемость больных РЯ возрастала в каждом из двух следующих за 2000–2006 гг. временных периодов, достигнув максимума в 2013–2019 гг.; в период пандемии COVID-19 1-летняя выживаемость составила 71,8 % (95 % ДИ 65,1–77,4 %), что недостоверно, на 2 % ниже, чем в предыдущий период.

У пациенток, в регистровых записях которых присутствуют сведения о специальном противоопухолевом лечении, 5-летняя выживаемость составила 62,8 % (95 % ДИ 60,5–65,0 %), а при отсутствии данных о лечении составила 15,0 % (95 % ДИ 12,0–18,0 %).

Результаты многофакторного регрессионного анализа ОСВ представлены в табл. 2.

В многофакторном анализе с использованием доступных в популяционном регистре факторов независимое значимое влияние на прогноз оказали возраст больных, гистологический вариант и стадия опухоли. После коррекции на все факторы риск смерти от РЯ был в 2,5–4 раз выше у больных в возрасте 40–59, 60–79 и 80+ лет по сравнению с более молодыми на момент первичной диагностики больными РЯ. Риск смерти от эпителиальных форм РЯ в многофакторном анализе был 2 раза выше, чем при стромальных и герминогенных опухолях и в 8 раз выше, чем при пограничных опухолях, но значимо выше, чем при прочих и морфологически неverified-

цированных опухолях. Риск смерти от РЯ в II, III, IV и неопределенной стадиях был в 3, 11, 18 и 7 раз выше, чем при I стадии заболевания.

В многофакторном анализе риск смерти больных, получавших лечение в период с 2013 по 2019 гг. был статистически значимо ниже, чем в предыдущие периоды 2000–2006 и 2007–2012 гг. Риск смерти больных РЯ, которым диагноз был установлен во время пандемии COVID-19, не повышался сравнительно с предыдущим периодом.

У пациенток с отсутствующими данными по лечению риск смерти от РЯ с коррекцией на другие факторы был в 4 раз выше по сравнению с пациентками, получавшими медицинскую помощь.

## Обсуждение

В анализе на основе данных канцер-регистра Архангельской области установлено, что независимыми неблагоприятными популяционными предикторами выживаемости были пожилой возраст больных, более распространенная стадия РЯ, наличие агрессивных эпителиальных форм РЯ. Зарегистрировано также статистически значимое увеличение риска смерти от РЯ на 28 % у больных из сельской местности. При первичном анализе ОСВ больных РЯ, получавших лечение в период пандемии COVID-19, не ухудшалась сравнительно с предыдущим периодом. По нашим данным, подобные анализы при РЯ в России ранее не проводились.

Мы установили, что в однофакторном анализе риск смерти от РЯ у пациенток старших возрастных групп был в 4–14 раз выше, чем у пациенток моложе 40 лет, а проживание на селе — на 28 % по сравнению с больными из городов. Поправка на другие факторы сделала это влияние возраста на прогноз не столь выраженным, оставив различия достоверными. В многофакторном анализе влияние на прогноз места проживания стало незначимым. Пожилой возраст и проживание в сельской местности были предикторами выживаемости в ряде популяционных анализов [9, 10, 11]. Снижение и даже выравнивание регрессионных коэффициентов в множественной регрессии могут свидетельствовать, в первую очередь, о том, что пожилой возраст и проживание на селе были связаны с более высоким, чем в среднем в популяции, риском обнаружения в поздней стадии и неполучения специального лечения. В клинической практике и практике организации лечения больных этих популяционных групп необходимы адресные меры по более раннему выявлению и расширению доступа к лечению, что может сопровождаться улучшением выживаемости.

В нашем анализе значимое увеличение пятилетней выживаемости в период 2013–2019 гг. 56,3 % (ДИ 52,8–59,6 %), что может быть связано улучшением ранней диагностики, а также заметными изменениями в лечебных подходах. В Архангельске этот период был связан с началом использования таргетной терапии в лечении больных РЯ: было внедрено молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, пациентам назначаются ингибиторы PARP и бевацизумаб. Наши данные согласуются с результатами клинических исследований и популяционных анализов [12, 13, 14]. В период 2013–2019 гг. в России также разворачивалась программа диспансеризации взрослого населения, в рамках которой в 2013–2018 гг. проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза, что потенциально могло привести к увеличению доли ранних, потенциально излечимых стадий. Но другие популяционные анализы этого не обнаружили [15], это подтверждается и тем, что поправка на стадию в множественном регрессионном анализе не изменила отношение рисков для этого периода по сравнению с референтным.

В период пандемии COVID-19 на 13,4 % снизилось количество выявляемых пациенток с РЯ, выросла пропорция распространенных стадий [16]. Но на показателях выживаемости в нашем анализе это не отразилось. Требуется дальнейшее наблюдение, возможно, нас ожидает ухудшение показателей выживаемости в более отдаленный период в связи со снижением количества обращений за медицинской помощью в период пандемии.

Сильной стороной нашего исследования является полнота данных, полученных из канцер-регистра Архангельской области, неоднократно проходившего аудиты, она основана на сплошной популяции больных за длительный период времени. Как следствие, наше исследование обладает высокой статистической мощностью, поскольку анализ проведен в большой группе больных — почти 3000 наблюдений.

К существенным недостаткам нашего исследования, как и большинства популяционных анализов, можно отнести отсутствие данных об объеме хирургического лечения, проведенного пациенткам, о схемах лекарственного лечения — химиотерапии и таргетной терапии. В эпидемиологическом анализе также обычно недоступны данные о тяжести сопутствующей патологии у больных. Регистр рака области расположен в областном клиническом онкологическом диспансере, что делает доступным совмещение базы данных регистра с госпитальной базой данных в рамках эпидемиологического исследования высокого разрешения, что является предметом наших последующих анализов.

## Заключение

В нашем анализе установлено, что, помимо известных клинических факторов прогноза, стадии и гистологического варианта РЯ, на популяционном уровне сильное неблагоприятное влияние на исход оказывают пожилой возраст и факт проживания в удалённых районах области. Оба этих фактора ассоциированы с более распространенной стадией РЯ, и риском неполучения специального противоопухолевого лечения, что делает их хотя бы частично устранимыми. Требуются организационные меры для преодоления этого неравенства.

Для более детального анализа планируется исследование высокого разрешения с привлечением информации из госпитальной базы данных и базы данных патологоанатомического отделения.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Финансирование*

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания МЗ РФ на выполнение научных исследований для Северного государственного медицинского университета.

*Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Тема исследования одобрена этическим комитетом СГМУ 29.09.21 г., заключение № 07/09–21.

### *Участие авторов*

Громов Д.Д. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Светлакова А.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Чемакина О.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Агаева А.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Богданов Д.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Валькова Л.Е. — обзор публикаций по теме статьи, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Дяченко А.А. — обзор публикаций по теме статьи, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ

полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [accessed on 26.11.2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022;239 (In Russ.)].
- Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet*. 2017;389(10071):847-860. doi:10.1016/S0140-6736(16)31392-7.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- Swiecki-Sikora AL, Craig AD, Chu CS. Financial toxicity in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(11):1450-4. doi:10.1136/ijgc-2022-003594.
- Trétarre B, Molinié F, Woronoff AS, et al. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):324-9. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.013.
- Вальков М.Ю., Карпунов А.А., Коулман М.П., и др. Популяционный раковый регистр как ресурс для науки и практического здравоохранения. *Экология человека*. 2017;24(5):54-62 [Valkov MY, Karpunov AA, Coleman MP, et al. The population-based cancer registry as a resource for research and practical healthcare. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2017;24(5):54-62 (In Russ.)]. doi:10.33396/1728-0869-2017-5-54-62.
- Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Противораковая борьба в деятельности НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2007;53(3):355-365 [Merabishvili VM, Diatchenko OT. Anti-cancer struggle in the activity of N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii*. 2007;53(3):355-65 (In Russ.)].
- Barchuk A, Tursun-Zade R, Belayev A, et al. Comparability and validity of cancer registry data in the northwest of Russia. *Acta Oncol*. 2021;60(10):1264-71. doi:10.1080/0284186X.2021.1967443.
- Yang L, Yu J, Zhang S, et al. A prognostic model of patients with ovarian mucinous adenocarcinoma: a population-based analysis. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):26. doi:10.1186/s13048-022-00958-6.
- Hamidou Z, Causeret S, Dabakuyo TS, et al. Population-based study of ovarian cancer in Côte d'Or: prognostic factors and trends in relative survival rates over the last 20 years. *BMC Cancer*. 2010;10:622. doi:10.1186/1471-2407-10-622.
- Akeson M, Jakobsen AM, Zetterqvist BM, et al. A population-based 5-year cohort study including all cases of epithelial ovarian cancer in western Sweden: 10-year survival and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):116-23. doi:10.1111/IGC.0b013e3181991b13.
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928-36. doi:10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- Guan LY, Lu Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer. *Discov Med*. 2018;26(144):219-229.
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-8. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489.
- Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., и др. Первичная эпидемиологическая оценка эффективности диспансеризации отдельных групп взрослого населения в роли скрининга онкологических заболеваний по данным Архангельского областного онкологического регистра. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):187-199 [Valkova LE, Levit ML, Merabishvili VM, et al. Primary epidemiological evaluation of the effectiveness of the All-National Dispensarization as a cancer screening by the data of the Arkhangelsk Regional Cancer Registry. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):187-99 (In Russ.)]. doi:10.17709/2409-2231-2019-6-4-20.
- Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М., и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежащими скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование). *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(6):7-16 [Valkova LE, Dyachenko AA, Merabishvili VM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence in patients undergoing cancer screening during annual health checkup (population-based study). *Siberian journal of oncology*. 2022;21(6):7-16 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16.

Поступила в редакцию 14.01.2023

Прошла рецензирование 24.01.2023

Принята в печать 16.02.2023

*D.D. Gromov<sup>1,2</sup>, O.V. Chemakina<sup>1,2</sup>, A.V. Svetlakova<sup>1,2</sup>,  
A.V. Agaeva<sup>1,2</sup>, L.E. Valkova<sup>1</sup>, A.A. Dyachenko<sup>1</sup>,  
D.V. Bogdanov<sup>1,2</sup>, E.F. Potekhina<sup>2</sup>, M.Yu. Valkov<sup>1,2</sup>*

### **Predictors of survival in ovarian cancer: a population-based study using data from the cancer registry**

<sup>1</sup>Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation

**Introduction:** Ovarian cancer (OC) is the most aggressive among the neoplasms of the female reproductive system, the survival rate for OC remains low and varies between countries. The aim of the study is to evaluate predictors of OC survival

in the Arkhangelsk region (AR) over the period from 2000 to 2021 based on the data from the regional population based cancer registry. Another objective of the analysis is to assess the dynamics of OC survival during the COVID-19 pandemic.

**Materials and methods.** Comprehensive data on OC over the period of 2000–2021 were obtained from the Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR). Cancer-specific survival (CSS) was calculated using Life tables and Kaplan-Meier methods. The degree of influence of prognostic factors on CSS was assessed using Cox proportional hazards regression model.

**Results.** 2703 cases were analyzed. The one-year and five-year CSS for the entire population were 70.4 % (95 % confidence interval (CI) 68.6–72.1 %) and 51.4 % (95 % CI 49.3–53.4 %), respectively. The five-year CSS rates for stage I, II, III, and IV were 93.1 % (95 % CI 90.9–94.8 %), 74.7 % (95 % CI 69.4–79.3 %), 29.1 % (95 % CI 25.7–32.6 %), and 9.4 % (95 % CI 6.7–12.6 %), respectively. Significant unfavorable prognostic factors were advanced age (hazard ratio (HR) for death from OC compared to the subgroup aged 39 years or younger, 3.6–13.9), living in rural areas (HR 1.3), uncertain morphology of OC (HR 3.6), and lack of information on cancer-directed treatment (HR 5.8). In the multivariate model,

independent predictors of prognosis were age, stage, and information on treatment. The one-year CSS during the COVID-19 pandemic was 71.8 % (95 % CI 65.1–77.4 %), compared to 73.8 % (95 % CI 70.9–76.5 %) during 2013–2019. The adjusted risk of death for the period 2020–2021 did not decrease compared to the previous period

**Conclusion.** The epidemiological analysis showed that older age and living in remote rural areas have an unfavorable impact on the disease outcome, which can be partially explained by a higher prevalence of malignant tumors at the time of diagnosis and less frequent use of cancer-directed treatment in these categories of patients. The survival rate of patients during the COVID-19 pandemic did not decrease significantly. A higher-resolution study is planned for more detailed analysis.

**Keywords:** population based cancer registry; ovarian cancer; survival; epidemiological prognostic factors; COVID-19

**For citation:** Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV, Agaeva AV, Valkova LE, Dyachenko AA, Bogdanov DV, Potekhina EF, Valkov MYu. Predictors of survival in ovarian cancer: a population-based study using data from the cancer registry. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):406–414. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-406-414

### Сведения об авторах

*\*Громов Дмитрий Дмитриевич*, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ГБУЗ АО Архангельский клинический онкологический диспансер Минздрава России, 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>, [blackman7173@gmail.com](mailto:blackman7173@gmail.com).

*Светлакова Анастасия Владимировна*, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ АО «АКОД», 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-4072>, [maleolus@yandex.ru](mailto:maleolus@yandex.ru).

*Чемакина Ольга Вадимовна*, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, врач-радиотерапевт радиотерапевтического дневного стационара ГБУЗ АО «АКОД», 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>, [olchemg@gmail.com](mailto:olchemg@gmail.com).

*Агаева Анна Викторовна*, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ АО «АКОД», 163045, г. Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>, [agaeva@onko29.ru](mailto:agaeva@onko29.ru).

*Валькова Людмила Евгеньевна*, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>, [ludmilla1valkova@yandex.ru](mailto:ludmilla1valkova@yandex.ru).

*Дяченко Андрей Андреевич*, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>, [andreydyachenko3@gmail.com](mailto:andreydyachenko3@gmail.com).

*Богданов Дмитрий Васильевич*, главный врач ГБУЗ АО «АКОД», 163045, г. Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>, [bogdanovdv@onko29.ru](mailto:bogdanovdv@onko29.ru).

*Потехина Елена Федоровна*, врач-методист, заведующая организационно-методическим отделением ГБУЗ АО «АКОД», 163045, г. Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1.

*Вальков Михаил Юрьевич*, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 163069, г. Архангельск, пр-т Троицкий, 51; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>, [m.valkov66@gmail.com](mailto:m.valkov66@gmail.com).

*\*Gromov Dmitry Dmitrievich*, MD, Assistant, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; Radiotherapist, Department of Radiation Therapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: [blackman7173@gmail.com](mailto:blackman7173@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>.

*Svetlakova Anastasia Vladimirovna*, MD, Postgraduate student, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; Oncologist

of the Daycare Department for Cancer Drug Therapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: maleolus@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-4072>.

*Chemakina Olga Vadimovna*, MD, Postgraduate student, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; Radiation therapist of the Daycare Department of Radiation Therapy, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: olchemg@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>.

*Agaeva Anna Viktorovna*, MD Pathologist, Head of the Pathology Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 145/1 Obvodny Kanal Ave., Arkhangelsk, Russia, email: agaeva@onko29.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>.

*Valkova Lyudmila Evgenevna*, Assistant, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: ludmilla1valkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>.

*Dyachenko Andrey Andreevich*, PhD (Med.), Senior lecturer, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: andreydyachenko3@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.

*Bogdanov Dmitry Vasilyevich*, MD, Chief physician, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 145/1 Obvodny Kanal Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia, email: bogdanovdv@onko29.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>.

*Potekhina Elena Fedorovna*, MD, Methodologist, Head of the Organizational and Methodological Department, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of Russia, 145/1 Obvodny Kanal Ave., Arkhangelsk, 163045, Russia.

*Valkov Mikhail Yurevich*, MD, DSc (Med.) Prof., Head of the Department of Radiation Therapy and Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk) of Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163069, Russia, email: m.valkov66@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.



*М.В. Беркут<sup>1</sup>, Э.М. Мамижев<sup>1</sup>, Т.Ю. Галунова<sup>1</sup>,  
А.В. Новик<sup>1,2</sup>, Д.И. Румянцева<sup>1</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>*

## Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS)

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

<sup>2</sup>ФГБУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Рак мочевого пузыря (РМП) занимает десятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, ежегодно регистрируется 573 000 новых случаев этого заболевания и 213 000 случаев смертей. «Золотым стандартом» лечения РМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), ассоциированная с высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений.

**Цель исследования.** Оценить риск развития инфекционных осложнений в период 30-90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу раннего послеоперационного восстановления пациента (ERAS) при различных режимах антибиотикопрофилактики.

**Материалы и методы.** MACS-исследование является проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием третьей фазы, оценивающим роль пролонгированной антибиотикопрофилактики. Пациенты, удовлетворяющие критерии включения и подписавшие информированное согласие, получают оперативное лечение по одной из выбранной методик в локальном центре: лапароскопическая или робот-ассистированная РЦЭ с уродеривацией. Рандомизация будет происходить 1:1 в две группы лечения: в группу А (контроль) стандартной антибиотикопрофилактики в течение 24 часов и в группе В пролонгированной профилактики в течение 120 часов. Число пациентов, необходимое для включения в исследование, составляет 92 человек (+ 10 % заложено с условием выбывания в момент скрининга). Статистическая ошибка первого типа составляет 5 %, ошибка второго типа — 20 %.

**Результаты.** В настоящий момент клиническое исследование прошло фазу инициации в

двух клинических центрах, набор пациентов продолжается до декабря 2023 г.

**Заключение.** Результатами исследования станут данные о частоте возникновения инфекционных осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей и со стороны хирургического вмешательства в онкоурологических стационарах России, в которых активно применяются компоненты протокола ERAS.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря; антибиотикопрофилактика; цистэктомия; уродеривация; карбопенемазы; протокол ERAS

**Для цитирования:** Беркут М.В., Мамижев Э.М., Галунова Т.Ю., Новик А.В., Румянцева Д.И., Носов А.К. Клиническое исследование: мультицентровое исследование по использованию превентивной антибиотикотерапии при цистэктомии в условиях раннего послеоперационного восстановления (исследование MACS). Вопросы онкологии. 2023;69(3):415-421. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421

### Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает десятое место в структуре онкологической заболеваемости в мире, ежегодно регистрируется 573 000 новых случаев этого заболевания и 213 000 случаев смертей [1]. «Золотым стандартом» лечения РМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ), ассоциированная с высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений [2]. В современной онкоурологической практике радикальная цистэктомия (РЦЭ) с различными вариантами уродеривации является основным методом лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) крайне высокого риска прогрессирования и неметастатического мышечно-инвазивного РМП (МИРМП) [3].

РЦЭ с деривацией мочи в сегмент кишечного тракта сопряжена с достаточно высоким уровнем развития периоперационных и отдаленных осложнений, среди которых лидирующее место занимают события, связанные с нарушениями желудочно-кишечного тракта, инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) или хирургической раны [4, 5, 6, 7]. Вариантом решения этой проблемы, с одной стороны, может стать внедрение протокола раннего послеоперационного восстановления (ERAS), с другой, использование эффективной антибиотикопрофилактики (АП) [8].

Риск развития ИМВП в 30-дневный послеоперационный период, по данным крупного исследования М. Hemelrijk и соавт. (анализ 5136 операций), составляет 63–67 % [9]. Симптоматические ИМВП могут спровоцировать более серьезные осложнения, вплоть до развития сепсиса или септического шока (48,5 %), и ассоциированы с более высокой частотой повторных госпитализаций (33,3 %) [10]. В России в своей работе В.А. Атдурев и др. (2019) предложили изменить подходы и рассматривать РЦЭ не как «условно контаминированную операцию», а в качестве «высоко-контаминированного хирургического вмешательства». В качестве обоснования подобного подхода авторы установили связь интраоперационного инфицирования брюшной полости с развитием пареза кишечника, инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (OR 3,4; 95 % CI:1,742–6,637,  $p < 0,001$ ) [11]. Полученные данные ставят под сомнение современный выбор антибактериальных препаратов (АБП), режим и продолжительность введения АБП только в течение 24 ч после РЦЭ [12].

В рамках предшествующего данной работе Российского многоцентрового исследования, посвященного анализу эффективности протокола ERAS при РЦЭ (всего выполнено 134 операции) установлено, что, несмотря на различную частоту применения пунктов протокола ERAS между включенными клиниками, результативность РЦЭ была сопоставима по осложнениям, летальности, времени пребывания в стационаре. Однако результаты одно- и многофакторного анализов продемонстрировали, что отсутствие стандартизированной антибактериальной профилактики (RR 0.44,  $\chi^2 0.0151$ ), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (RR 1.47,  $\chi^2 0.0247$ ) и возраст пациентов старше 75 лет (RR 2.66,  $\chi^2 0.053$ ) служат основными предикторами увеличения частоты осложнений в 90-дневном послеоперационном периоде [13, 14]. По данным одного из последних систематических обзоров М. Peerbocus и соавт. (2021), было установлено, что до 40 % подобных исследований (5/15 исследований) по оценке хи-

рургических результатов протокола ERAS вовсе не включали АП [15].

Указанные выше факты подчеркивают необходимость проспективного исследования эффективности режимов АП при РЦЭ. Поэтому целью настоящего исследования является оценка риска развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового и 120-часового (продолженного режим) режимов АП.

## Материал и методы

MACS-trial является проспективным рандомизированным многоцентровым исследованием третьей фазы, оценивающим роль пролонгированной антибиотикопрофилактики (120 ч) в качестве меры снижения частоты развития инфекционных послеоперационных осложнений (инфекции мочевыводящих путей, инфекции области хирургического вмешательства, сепсиса и т. п.) в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS, при сравнении со стандартным 24-часовым режимом АП. Работа получила одобрение Локального этического комитета № 1/129 от 28.04.2022.

Расчет статистической выборки осуществлен на основе литературной оценки частоты развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней — 63 % (RR<sub>1</sub> = 0,63). Ожидаемое снижение риска развития осложнений в группе В составит 32 % (RR<sub>2</sub> = 0,32). Расчёты выполнены в электронном калькуляторе, где число пациентов, необходимое для включения в исследование, составляет 92 (+ 10 % заложено с условием выбывания в момент скрининга) [16, 17]. Статистическая ошибка первого типа составляет 5 %, ошибка второго типа — 20 %.

Критерии включения и исключения опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05392634. В данное исследование могут быть включены участники мужского и женского полов с морфологически подтвержденным диагнозом уротелиального рака мочевого пузыря МНИРМП (сT<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) высокого риска прогрессирования после предшествующей БЦЖ терапии или очень высокого риска прогрессирования, а также пациенты с подтвержденным МИРМП (мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (сT<sub>2-4</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0-1</sub>)). В качестве дополнительных критериев включения будут использованы следующие пункты:

- мужчина или женщина в возрасте по крайней мере 18 лет включительно на момент подписания формы информированного согласия;
- приемлемый уровень соматического статуса пациента ECOG>2 (используется шкала для оценки статуса ECOG);
- пациенту запланировано и получено согласие на выполнение РЦЭ с одним из типов уродеривации (ортопическая илеоцистопластика с формированием J- или U-образный резервуары; гетеротопическое замещение в модификации Mainz-I или Bricker);
- определены лабораторные параметры адекватной функции внутренних органов;
- в локальном хирургическом стационаре используется протокол раннего послеоперационного восстановления пациента (протокол ERAS, ратифицированный Российским обществом хирургов в 2016 г.).

Участник исследования должен быть исключен из протокола, если выявлен как минимум один критерий:

- у пациента выявлены тяжелые или неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания, острые

заболевания или любые состояния, которые, по мнению врача, препятствуют проведению процедур исследования;

- неудовлетворительное общее состояние (ECOG > 2);
- отказ пациента выполнять процедуры исследования или отказ пациента от продолжения участия в исследовании;

- развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия пациента в исследовании;
- выбран тип уродеривации в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II);
- наличие индивидуальной непереносимости антибактериальных препаратов, используемых в протоколе исследования (меропенем, цефутоксим или амоксицилин);
- наличие двух и более критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР) на момент госпитализации пациента в стационар (оценка данных факторов за три-семь дней до рандомизации): температура  $\geq 38$  °C или  $\leq 36$  °C; частота сердечных сокращений (ЧСС)  $\geq 90$ /мин; частота дыхания  $< 20$ /мин или гипервентиляция (PaCO<sub>2</sub>  $\leq 32$  мм рт. ст.); лейкоциты крови  $> 12 \cdot 10^9$  /л, или  $< 4 \cdot 10^9$  /л, или незрелых форм  $> 10$  %;
- неадекватная функция костного мозга, печени, почек, выявленная по данным лабораторных анализов, взятых за 10–14 дней до операции.

Выбор первичных и вторичных конечных целей осуществлен в соответствии с рекомендациями Проекта по борьбе с бактериальной резистентностью в Европе (COMBACTE) [18]. Первичные конечные точки исследования:

1. оценить частоту развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS при сравнении стандартного 24-часового режима АП в сравнении с пролонгированным режимом на 120 ч (*event rate*);
2. оценить время до развития событий, представляющих клинический интерес (инфекционных осложнений) в период 30–90 дней после РЦЭ в хирургическом стационаре, работающем по протоколу ERAS (*even-free survival*).

Вторичные конечные точки исследования:

1. исследовать динамику биомаркеров системного воспалительного ответа: С-реактивный протеин (СРБ), системный иммунно-воспалительный индекс (SSI), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR), лимфоцитарно-моноцитарный индекс (LMR);
2. установить вероятность возникновения приобретенных карбапенемаз на фоне пролонгированной антибиотикопрофилактики препаратом антибиотикорезерва меропенемом (*emergence of resistant*).

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и подписавшие информированное согласие, получают оперативное лечение по одной из выбранных методик в локаль-

ном центре: лапароскопическая или робот-ассистированная РЦЭ с уродеривацией. Стратифицированная рандомизация будет происходить в соотношении 1:1 в две группы лечения: стандартной 24-часовой АП (группа А) и пролонгированной 120-часовой АП (группа В) [19]. Стратификация пациентов осуществляется по двум критериям: 1) по факту проведения неоадьювантной терапии (цисплатин-содержащая химиотерапия, флурфиммунотерапия, таргетная терапия или любые комбинации); 2) а в соответствии с вариантом уродеривации (ортопическая; гетеротопическая пластика).

В группе А назначение АБП выполняется в соответствии с действующими инструкциями по АП для лечебно-профилактических учреждений [12]. В данной группе пациентов АБП вводят внутривенно однократно за 30–60 мин до разреза кожи. При продолжительности операции более четырех часов или интраоперационной кровопотере более 1,5 литров показано интраоперационное введение дополнительной дозы препарата. Длительность АП составляет не более 24 ч для данной группы. Продление терапии в данной группе не допускается. В группе В назначение АП осуществляется в пролонгированном режиме в течении 120 ч синтетическим антибиотиком из группы карбапенемов для внутривенного введения — меропенемом (см. табл. 1).

В обеих группах будут осуществлены посев мочи на микрофлору, определение чувствительности к антимикробным препаратам, интраоперационно до разреза кожи и введения антимикробного препарата (БП<sub>1</sub>). Повторно посев мочи на микрофлору будет выполнен в момент удаления мочеточниковых интубаторов, нефростом или уретрального катетера (БП<sub>2</sub>). Дополнительно разрешено выполнять посев патологического отделяемого в случае наступления события, представляющего клинический интерес, в течение 30–90 дней с момента оперативного вмешательства (БП<sub>3</sub>). Это подробно отражено в схеме дизайна исследования (рис. 1). Контроль динамики биомаркеров системного воспалительного ответа будет осуществлен за счет забора центральной венозной крови на первые, третьи и девятые сутки после РЦЭ.

## Обсуждение

РМП занимает десятое место в мире по частоте встречаемости данной патологии [1]. В 2021 г. в Российской Федерации по данным Национального Канцер-регистра впервые в жизни выявлено 580 415 новых случаев ЗНО, из которых на долю РМП приходится 14 857 случаев (2,56 %) [20]. Используемый вариант

Таблица 1. Перечень препаратов, допустимых для АБП

№	Препарат (международная непатентованная номенклатура)	Разовая доза	Способ введения	Повторная доза (во время операции)
Группа А				
1.	Цефутоксим	1,5 г	в/в медленно струйно В случае использования у пациентов с массой тела более 90 кг цефутоксима вводится его двойная доза	0,75
2.	Амоксициллин/клавулановая кислота	1,2 г	в/в медленно	1,2 г
Группа В				
3.	Меропенем	1 г каждые 8 ч	в/в медленно струйно *Коррекция дозы не требуется у больных с печеночной недостаточностью, пожилых пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина $> 50$ мл/мин). **При клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин доза препарата 0,5 г каждые 12 ч	1г

хирургического лечения уротелиального рака — радикальная цистэктомия, может приводить к осложнениям, среди которых выделяются три основные группы: 1) послеоперационные осложнения, связанные с физическим статусом пациента и его сопутствующими заболеваниями; 2) осложнения, связанные непосредственно с удалением мочевого пузыря и соседних органов; 3) осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с использованием того или иного сегмента кишечника для последующего отведения мочи [4, 5].

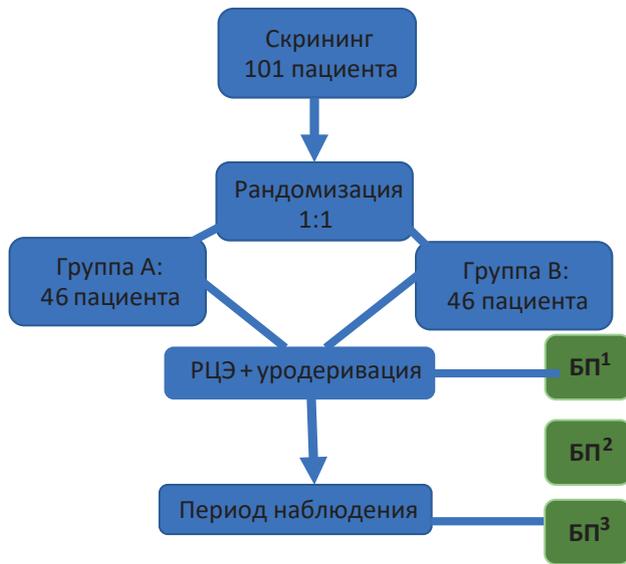


Рис. 1. Дизайн исследования

При патентном поиске было выявлено множество локальных протоколов АП как способа профилактики инфекционных послеоперационных осложнений. Ведущие урологические сообщества — Европейская Ассоциация урологов (EAU), Американская Ассоциация урологов (AUA) — отмечают три базовых принципа АП при РЦЭ: 1) парентеральное введение антибактериального препарата должно быть выполнено не более, чем за один час до момента разреза; 2) отсутствие разработанной комбинации АБП, поэтому на практике регламентировано использование цефалоспоринов 2–3 поколений или защищенных пенициллинов в течение 24 ч; 3) отсутствует перечень АБП для работы в условиях протокола ERAS, поэтому в хирургических стационарах возможно использовать локальные рекомендации [21]. Поэтому поиск оптимального варианта АП представляет собой практический интерес для выявления и детального изучения факторов риска ранних послеоперационных осложнений.

В ретроспективной работе J. Ross (2021) отмечено, что выбор АП чаще основан на предпочтениях хирурга, антибиотикограмме лечебно-

го учреждения, где выполнялась операция, или локальной действующей клинической практике по ведению пациентов. В указанной работе назначение антибиотиков варьировалось между схемой цефазолин/метронидазол и комбинацией из трех антибиотиков ампициллин/ципрофлоксацин/метронидазол. Согласно мультивариантному анализу назначение варианта АП не влияло на частоту развития инфекционных осложнений (HR = 0,99; 95 % ДИ 0,50–1,99), на повышение риска развития хирургической раневой инфекции у пациентов с высоким индексом массы тела, выраженным риском анестезиологического пособия. Однако, в случае интраоперационной гемотрансфузии или формирования ортотопического мочевого резервуара было отмечено значимое снижение рисков хирургической раневой инфекции на 28 % (HR = 0,72; 95 % ДИ 0,39–1,33) [21]. Выявленные данные подчеркивают правильность выбора стратификационного фактора — варианта уродеривации мочи на гетероили ортотопическую илеоцистопластику.

При подборе препарата для антибиотикопрофилактики важным составляющим является микробиологическое исследование отделяемого по дренажам из брюшной полости (перитонеальный экссудат), а в случае кишечной пластики при цистэктомии — исследование биопленки мочеточниковых интубаторов в момент их удаления из кишечного резервуара. По данным А.М. Беляева и соавт. (2013), микрофлора, высеваемая из отделяемого по дренажам из брюшной полости и малого таза на третьи сутки после операции, становится в дальнейшем основной причиной инфекционных осложнений, что требует ее идентификации с определением чувствительности к антибактериальным препаратам [22]. В связи с этим оправдана установленная кратность забора бактериологического материала в данной работе: интраоперационно, сразу после удаления мочеточниковых интубаторов или уретрального катетера или при наступлении инфекционного осложнения.

Altobelli и соавт. (2017) указывает, что наиболее частой причиной ИМВП у пациентов, повторно госпитализированных в течение первых 90 дней после РЦЭ, являются энтерококки (до 60 % клинических ситуаций). Важно отметить, что показатели повторной госпитализации оставались стабильными (27 % против 30 %) вне зависимости от применения протокола ERAS. Однако была отмечена более высокая частота инфекций мочевыводящих путей при повторной госпитализации в подгруппе пациентов после ERAS (p = 0,037) [23], что подчеркивает актуальность настоящего исследования для хирургических стационаров, работающих по данному протоколу.

Одним из рисков исследования MACS может стать развитие устойчивости к АБП в группе Б — меропенему. Тем не менее, данные работы В.А. Атдуева (2019) демонстрируют в экспериментальной группе ( $n = 32$ ) эффективность карбопенемов, а также в виде резкого снижения частоты осложнений 3–4 степеней (не выявлено ни одного случая) и отсутствия потребности в смене антибиотика из-за его клинической неэффективности (смена АБП в группе защищенных пенициллинов составила 40,2 %, для фторхинолонов третьего поколения — 32,2 %) [11]. Поэтому оценка вероятности возникновения приобретенных карбапенемаз может предоставить существенную информацию о роли пролонгированной АП при формировании устойчивых назокомиальных штаммов [24].

Дополнительным риском настоящего исследования может стать скорость набора пациентов с учетом выбранных критериев включения. Предполагается, что набор запланированных для рандомизации 92 пациентов продлится в течение 15 мес. с допущением, что подготовительный период составит до трех мес. На основании этих допущений предполагается, что требуемое количество событий event-rate составит 44 случая (в группе А — не менее 15 событий; в группе В — не менее 29 событий) и будет достигнуто через 18 мес. с момента рандомизации первого пациента (от 01.05.2022).

### Заключение

Результатом исследования MACS может стать информация о частоте ответа на стандартную и пролонгированную антибиотикопрофилактику в виде частоты развития инфекционных осложнений в период 30–90 дней в онкоурологических стационарах России, в которых активно применяются компоненты протокола ERAS. В качестве косвенных маркеров эффективности выбранного режима будут использованы биомаркеры системного воспалительного ответа. Дополнительно планируется изучить распространение клинически значимых приобретенных карбапенемаз среди отдельных видов грамотрицательных неферментирующих бактерий и энтеробактерий. Проведение мультицентрового проспективного набора пациентов и апробация исследования позволят сформулировать практические предложения для действующих клинических рекомендаций по ведению пациентов с диагнозом «рак мочевого пузыря» на территории Российской Федерации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование было поддержано совместным грантом Фонда поддержки научных исследований в онкологии (РакФонд) и Российского сообщества клинической онкологии (договор № 3/2022 от 26.05.2022).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990-4; quiz 1235. doi:10.1016/j.juro.2010.05.037.
3. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Котов С.В. Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2013;(4):49–53 [Darenkov SP, Krivoborodov GG, Kotov SV. Complications of radical cystectomy with ortho- and heterotopic intestinal plastic (literature review). *Vestnik RSMU.* 2013;(4):49–53 (In Russ.)].
4. Lawrentschuk N, Colombo R, Hakenberg OW, et al. Prevention and management of complications following radical cystectomy for bladder cancer. *Eur Urol.* 2010;57(6):983-1001. doi:10.1016/j.eururo.2010.02.024.
5. Носов А.К., Рева С.А., Джалилов И.Б., Петров С.Б. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря: сравнение ранних хирургических осложнений при лапароскопической, открытой и видеоассистированной операции. *Онкоурология.* 2015;11(3):71–78 [Nosov AK, Reva SA, Dzhaliyov IB, Petrov SB. Radical cystectomy for bladder cancer: comparison of early surgical complications during laparoscopic, open-access, and video-assisted surgery. *Oncourology.* 2015;11(3):71–78 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9776-2015-11-3-71-78.
6. Clark JY, Raman JD. Urinary tract infection after radical cystectomy: a vexing problem despite prophylactic antibiotics. *Transl Androl Urol.* 2019;8(S5):S510–3. doi:10.21037/tau.2019.07.07.
7. Clifford TG, Katebian B, Van Horn CM, et al. Urinary tract infections following radical cystectomy and urinary diversion: a review of 1133 patients. *World J Urol.* 2018;36(5):775-781. doi:10.1007/s00345-018-2181-2.
8. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(4):250-78; quiz 279-80. doi:10.1086/501620.
9. van Hemelrijck M, Thorstenson A, Smith P, et al. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. *BJU Int.* 2013;112(8):1113-20. doi:10.1111/bju.12239.
10. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82-104. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055.
11. Атдуев В.А., Гасраталиев В.Э., Ледяев Д.С., и др. Предикторы послеоперационных осложнений радикальной цистэктомии. *Онкология, Журнал им. П.А. Герцена.*

- 2019;8v(5):348–357 [Atduev VA, Gasrataliev VE, Ledyayev DS, et al. Predictors for postoperative complications from radical cystectomy. *Oncology, Journal im. P.A. Herzen.* 2019;8(5):348–57 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20198051348.
12. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства/ Клинические рекомендации под редакцией Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., и [др.]. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018:72 [Prevention of infections in the surgical field. *Clinical guidelines edited by Brico NI, Bozhkova SA, Brusina EB, Zhedaeva MV, Zubareva NA, Zueva LP, et al. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhie;* 2018:72 (In Russ.)].
  13. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Котова Д.П., и др. Анализ результатов применения протокола eras в реальной клинической практике при радикальной цистэктомии (первое проспективное мультицентровое исследование в России). *Урология.* 2019;30(6):60–6 [Kotov SV, Khachatryan AL, Kotova DP, et al. Analysis of the results of ERAS protocol in real-life clinical practice after radical cystectomy (the first prospective multicenter study in Russia). *Urologia.* 2019;30(6):60–6 (In Russ.)]. doi:10.18565/urology.2019.6.60-66.
  14. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., и др. Сравнительный анализ применения протокола ускоренного восстановления (ERAS) при радикальной цистэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;12(2):78–83 [Kotov SV, Khachatryan AL, Guspanov RI, et al. Comparative analysis of the usage ERAS protocol after radical cystectomy. *Experimental and Clinical Urology,* 2020;12(2):78–83 (In Russ.)]. doi:10.29188/2222-8543-2020-12-2-78-83.
  15. Peerbocus M, Wang ZJ. Enhanced recovery after surgery and radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Res Rep Urol.* 2021;13:535-547. doi:10.2147/RRU.S307385.
  16. Designing clinical research: an epidemiologic approach. 4th edition. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013;75.
  17. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics.* 1980;36(2):343-6.
  18. Timsit JF, de Kraker MEA, Sommer H, et al. Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infections: a perspective from COMBACTE's STAT-Net. *Intensive Care Med.* 2017;43(7):1002-1012. doi:10.1007/s00134-017-4802-4.
  19. Недогода С.В., Петров В.И. Рандомизированные контролируемые клинические исследования (продолжение). *Справочник поликлинического врача.* 2011;(2):4–9 [Nedogoda SV, Petrov VI. Randomized controlled clinical trials (continued). *Handbook of a polyclinic doctor.* 2011;(2):4–9 (In Russ.)].
  20. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А.О. 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 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. by AD Kaprina, VV Starinsky, AO Shakhzadova. M.: MSROI P.A. Gertsen, FSBI «NMRC of Radiology» MH of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
  21. Ross JPY, Breau RH, Vigil H, et al. Association between radical cystectomy prophylactic antimicrobial regimen and postoperative infection. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(12):644-51. doi:10.5489/cuaj.7158.
  22. Беляев А.М., Белоусова Т.А., Раскин Г.А., Галунова Т.Ю. Прогностические факторы и ранняя диагностика послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2013;(14):440–454 [Belyaev AM, Belousova TA, Raskin GA, Galunova TYu. Prognostic factors and early diagnosis of postoperative infectious complications in patients with colorectal cancer. *Medline.ru. Russian Biomedical Journal.* 2013;(14):440–454 (In Russ.)].
  23. Altobelli E, Buscarini M, Gill HS, et al. Readmission rate and causes at 90-day after radical cystectomy in patients on early recovery after surgery protocol. *Bladder Cancer.* 2017;3(1):51-56. doi:10.3233/BLC-160061.
  24. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции. *Медицинский журнал.* 2012;(2):10–5 [Tapalsky DV, Osipov VA. Carbapenemases of gram-negative pathogens: spread and methods of detection. *Medical journal.* 2012;(2):10–5 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.01.2023  
 Прошла рецензирование 28.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*M.V. Berkut<sup>1</sup>, E.M. Mamizhev<sup>1</sup>, T.Y. Galunova<sup>1</sup>,  
 A.V. Novik<sup>1,2</sup>, D.I. Rumyantseva<sup>1</sup>, A.K. Nosov<sup>1</sup>*

#### **Clinical trial: multicentral preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS)**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** Bladder cancer (BC) ranks 10th in the structure of oncological morbidity worldwide, with 573,000 incidence and 213,000 mortality cases registered annually. Radical cystectomy (RC) remains the “gold standard” treatment for bladder cancer, but it is associated with a high level of perioperative and postoperative complications.

**Aim.** To assess the risk of developing infectious complications under different antibiotic prophylaxis regimens in 30–90 days period after RC in a surgical ward that operates according to the early recovery after surgery (ERAS) protocol.

**Materials and methods.** The MACS trial is a prospective, randomized, multicenter, phase III trial evaluating the role of prolonged antibiotic prophylaxis. Patients who meet the inclusion criteria and provide informed consent undergo surgical treatment using one of the selected methods at the local center: laparoscopic or robot-assisted radical cystectomy with urinary diversion. Randomization will occur in a 1:1 ratio into two treatment groups: group A (control) with standard antibiotic prophylaxis for 24 hours and group B with prolonged prophylaxis for 120 hours. The required number of patients to be included in the study is 92 (+10 % is taken into account for screening failures). The type I error is 5 %, and the type II error is 20 %.

**Results.** Currently, the clinical trial has completed the initiation phase in two clinical centers, and patient recruitment continues until December 2023.

**Conclusion.** The study results will provide data on the incidence of infectious complications from the upper urinary tract and from surgical site in uro-oncology hospitals in Russia, where components of the ERAS protocol are actively used.

**Keywords:** bladder cancer; antibiotic prophylaxis; cystectomy; urinary diversion; carbapenemase; ERAS protocol

**For citation:** Berkut MV, Mamizhev EM, Galunova TY, Novik AV, Rumyantseva DI, Nosov AK. Clinical trial: multicentric preventive antibiotics with cystectomy within enhanced recovery after surgery (MACS). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):415–421. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-415-421

### Сведения об авторах

*Беркут Мария Владимировна*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>, [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com).

*Мамизев Эльдар Мухамедович*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>; [mamijev@mail.ru](mailto:mamijev@mail.ru).

*Галунова Татьяна Юрьевна*, врач клинической лабораторной диагностики, врач-бактериолог, заведующая отделением лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4588-6496>, [galunova91@mail.ru](mailto:galunova91@mail.ru).

*Новик Алексей Викторович*, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68; доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.

*Румянцева Дарья Игоревна*, аспирант научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>, [shinigamirdi@gmail.com](mailto:shinigamirdi@gmail.com).

*Носов Александр Константинович*, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197858, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0003-3850-7109>, [nakuro@yandex.ru](mailto:nakuro@yandex.ru).

*Berkut Mariya Vladimirovna*, MD, PhD (Med.), Oncologist, Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: [berkutv91@gmail.com](mailto:berkutv91@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>.

*Mamizhev Eldar Mukhamedovich*, MD, PhD (Med.), Oncologist, Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: [mamijev@mail.ru](mailto:mamijev@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>.

*Galunova Tatyana Yurievna*, MD, Clinical laboratory diagnostician, Bacteriologist, Head of Laboratory Diagnostics Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: [galunova91@mail.ru](mailto:galunova91@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4588-6496>.

*Novik Aleksei Viktorovich*, MD, DSc (Med.), Senior Researcher, Research Division of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Associate Professor of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.

*Rumyantseva Daria Igorevna*, Post-graduate student, Research Division of General Oncology and Urology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: [shinigamirdi@gmail.com](mailto:shinigamirdi@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>.

*Nosov Alexander Konstantinovich*, MD, DSc (Med.), Head of the Department of Oncourology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197858, Russia, email: [nakuro@yandex.ru](mailto:nakuro@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0003-3850-7109>.



*Б.С. Каспаров<sup>1,6</sup>, Д.В. Ковлен<sup>4</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>,  
 К.О. Кондратьева<sup>1</sup>, Г.Н. Пономаренко<sup>5</sup>, В.А. Клюге<sup>1</sup>, Т.И. Кудряшова<sup>1</sup>,  
 Р.В. Донских<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>3</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>*

## Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель.** Оценка эффективности персонализированной программы реабилитации у больных операбельным раком предстательной железы, оценка бессобытийной выживаемости больных данной категории.

**Материалы и методы.** Разработан дизайн комбинированного когортного контролируемого клинического исследования с включением 140 первично операбельных больных раком предстательной железы (РПЖ), которым была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Описан сравнительный анализ двух альтернативных стратегий выбора реабилитационных программ с учетом рекомендованных технологий физической и реабилитационной медицины (персонализированный подход) и без учета (стандартный подход реабилитации).

**Выводы.** Применение результатов данного исследования в практическом здравоохранении целесообразно для принятия решения об использовании лечебных физических факторов у больных раком предстательной железы с учетом исходных параметров. Данные детерминанты позволяют заблаговременно спрогнозировать эффективность реабилитационных технологий у конкретной модели пациентов.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; персонализированная реабилитация

Для цитирования: Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Клюге В.А., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):422–428. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428

Рак предстательной железы (РПЖ) является распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) и пятой по частоте причиной смерти от рака у мужчин [1, 2]. Во всем мире в 2020 г. зарегистрировано 1 414 259 новых случаев РПЖ по оценкам GLOBOCAN 2020 [1]. Современные подходы к лечению больных данной категории полностью базируются на достижениях фундаментальных медицинских технологий. Гормональная терапия, брахитерапия, роботизированные и малоинвазивные хирургические технологии позволяют добиваться значительного увеличения продолжительности жизни у пациентов данного профиля, в т. ч. и говорить об их излечении.

Наиболее распространенным вмешательством при локализованном РПЖ является радикальная простатэктомия (РП), после которой 10-летняя выживаемость составляет более 90 %. Благодаря современным методикам лечения, улучшению показателей общей выживаемости, значительного внимания требуют вопросы улучшения функционального состояния и качества жизни больных данной категории. К основным нежелательным явлениям, с которыми в процессе лечения сталкиваются больные РПЖ, являются: недержание мочи, эректильная дисфункция, психосоциальные проблемы [3].

Основную роль в оптимальном приближении пациента к нормальным социальным, психологическим и физиологическим условиям жизни играет физическая и реабилитационная медицина (ФРМ).

Главная цель всей системы медицинской и медико-социальной реабилитации в онкологии — сохранение, увеличение продолжительности жизни и восстановление и/или сохранение качества жизни больного.

В мире вопросами онкореконструкции занимаются более 60 лет. Первые шаги по орга-

низации в России онкологической реабилитации относятся к концу 70-х гг. 20 века, когда в 1979 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было создано отделение реабилитации онкологических пациентов. Однако лишь в последние два десятилетия данное направление получило принципиально новый стимул к развитию. Это связано с появляющимися в клинических исследованиях все новыми данными, подтверждающими эффективность физических методов реабилитации в повышении качества жизни больных РПЖ.

Назначение индивидуальных физических упражнений в предоперационном этапе позволяет адаптировать сердечно-сосудистую, дыхательную, опорно-двигательную, нервную и эндокринную системы к последствиям хирургического лечения.

В дополнение к физической адаптации, имеются данные о положительном влиянии физической нагрузки на психосоциальный компонент, в т. ч. снижение тревожности, улучшение настроения и качества жизни больных РПЖ [4, 5, 6].

К основным физическим упражнениям, применяемым в реабилитации больных РПЖ относятся аэробные нагрузки, силовые тренировки и специальные программы укрепления мышц тазового дна [7].

Кроме физических упражнений, в реабилитации больных РПЖ используются следующие методики: акупунктура, йога, электростимуляция, гипербарическая оксигенация, вибротерапия, магнитная нейростимуляция. Произведен обзор эффективности применения различных реабилитационных методик у больных РПЖ [8].

Для эффективного использования реабилитационных технологий необходимо учитывать индивидуальные характеристики пациентов, которые отражают показатели соматического и психологического статуса, функционирования и активности, качества жизни. Такой подход лежит в основе концепции персонализированной реабилитации.

Для оптимальной реализации персонализированной реабилитации по данным ряда зарубежных авторов, например, P. Henningsen [9] и G. Paradimitriou [10] целесообразно применение биопсихосоциальной модели. Биопсихосоциальный подход рассматривает лечение и реабилитацию пациента с точки зрения трех компонентов: биологического (например, генетические, анатомические, физиологические, биохимические особенности), психологического (психические процессы, индивидуальные психологические особенности личности и поведения) и социального (например, социальное окружение, культурные факторы), на которые направлены реабилитационные мероприятия.

В качестве наиболее эффективной методики оценки результативности реабилитационных мероприятий целесообразно применение международной классификации функционирования (МКФ), включающей в себя описание физических и психосоциальных проблем пациента, а также учитывающей факторы внешней среды, сопоставляя определенные домены с соответствующими выявленными ограничениями [11]. МКФ различает состояние здоровья и контекстуальные факторы, позволяя рассматривать инвалидность и функциональные нарушения как результат взаимодействия между состоянием здоровья и контекстуальными факторами.

Целью исследования программы персонализированной реабилитации является улучшение показателей бессобытийной выживаемости больных операбельным РПЖ и выявление факторов, оказывающих наибольшее влияние на показатели выживаемости данной категории пациентов.

## Материалы и методы

Работа запланирована по протоколу комбинированного сравнительного мультицентрового рандомизированного исследования, проводимого в несколько этапов (рис. 1).

В исследование планируется включить 140 больных РПЖ в возрасте от 46 до 77 лет (медиана 62,8 лет) с первично операбельным РПЖ, которым была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия.

По результатам ранее проведенного наукометрического анализа применения технологий ФРМ у пациентов с РПЖ [8], с учетом биопсихосоциального подхода, разработана персонализированная реабилитационная программа, включающая в себя на всех этапах лечения, начиная с предоперационного периода, лечебную физическую культуру, проведение БОС-терапии, гипербарической оксигенации и психологическую коррекцию.

В рамках персонализированной программы всем пациентам основной группы на всех этапах лечения планируется проведение:

- *лечебной физической культуры*: индивидуальные занятия, направленные на конкретные нарушения функционирования, диафрагмальное дыхание, упражнения, направленные на укрепление мышц тазового дна, общеукрепляющие физические упражнения средней интенсивности (150 мин в нед., 12 нед.) в сочетании с коррекцией диеты;
- *психологической реабилитации*: когнитивно-поведенческая терапия с включением методик психообразования, реструктуризации, обучение навыкам отслеживания иррациональных установок, обучение навыкам совладания со стрессом в течение 40-60 мин 1–2 раза в нед.;
- *БОС терапии* — в послеоперационном периоде 10–20 сеансов по 15 мин;
- *гипербарической оксигенации* — в послеоперационном периоде 8–12 сеансов продолжительностью в среднем 40-60 мин.

Пациентам контрольной группы планируется проведение реабилитации по требованию, в зависимости от наличия конкретного ограничения функционирования будет работать конкретный специалист. Задачей реабилитации в данной группе является обучение пациента самостоятельному выполнению реабилитационных мероприятий.

Несмотря на обилие методик для оценки физического и психологического функционирования, единого алгоритма в настоящее время не существует. На основании анализа ли-

тературных данных, для оценки эффективности персонализированной программы реабилитации, на втором этапе были выбраны оценочные методики с учетом биопсихосоциального подхода [12]. Выбранные методики распределены по 3 уровням функционирования (табл. 1). Для каждого уровня функционирования подобраны соответствующие диагностические шкалы и категории МКФ. Эффективность реабилитационных мероприятий в обеих группах планируется оценить на 3-х этапах: до оперативного лечения, после операции, спустя 12 мес. с момента оперативного лечения (рис. 2).

На третьем этапе планируется оценка эффективности реабилитационных программ, которая состоит из нескольких подэтапов. В первую очередь рассчитывается коэффициент эффективности путем начисления каждому

параметру клинико-функционального показателя по 1 баллу. Расчет проводится путем деления общей суммы баллов на число учитываемых параметров. Анализ коэффициента эффективности на основе балльной оценки позволяет выделить 3 основные категории эффективности: высокая эффективность, умеренная эффективность и низкая эффективность (табл. 2).

На следующем подэтапе из общего числа клинических, функциональных, психофизиологических параметров планируется отобрать те, которые наиболее существенно позволяют спрогнозировать эффективность реабилитации — детерминанты эффективности. На этом этапе планируется использование линейного и канонического корреляционного анализа.

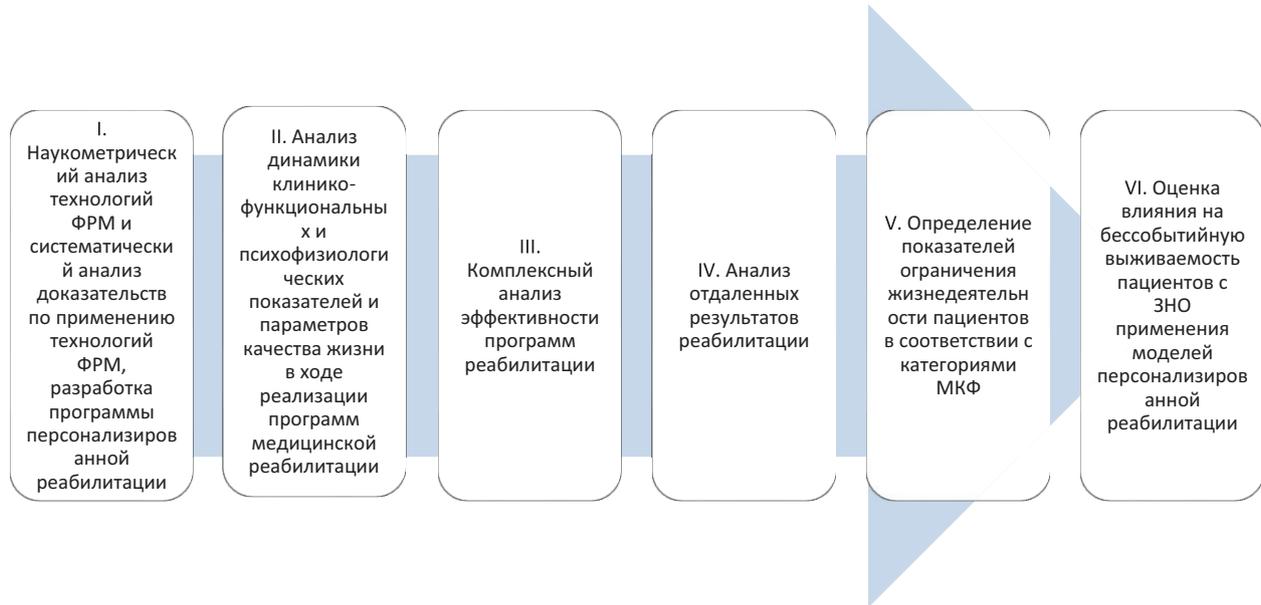


Рис. 1. Этапы исследования

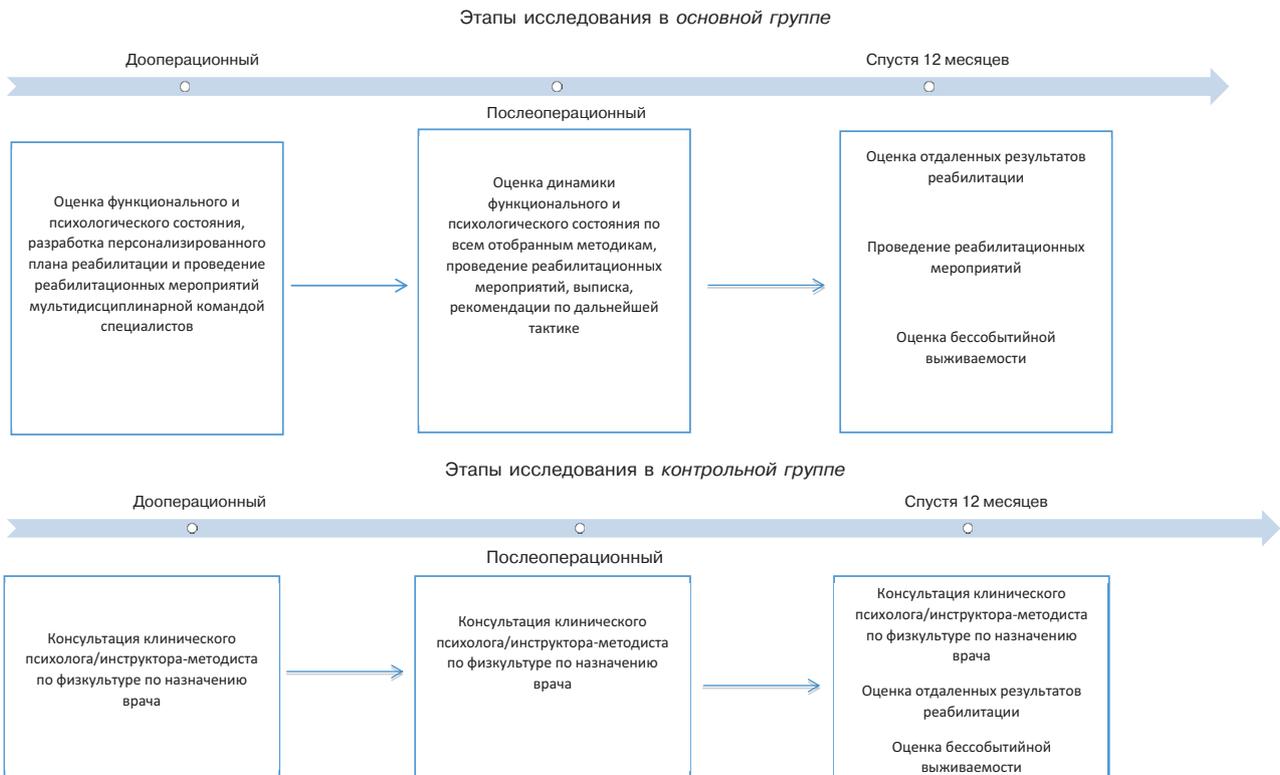


Рис. 2. Дизайн клинического исследования

**Таблица 1. Шкалы и оценочные методики**

Уровень функционирования	Методы оценки	Категория МКФ
Биологический	Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ) Индекс массы тела (ИМТ) Сумма баллов по Глисону Группа ISUP Шкала выраженности одышки (mMRC) Прокладочный тест Тест с 6-минутной ходьбой Электромиография комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)	b280 Ощущение боли b4551 Аэробный резерв b4552 Утомляемость b134 Функции сна b620 Функции мочеиспускания b630 Ощущения, связанные с функциями мочевого выделения b640 Сексуальные функции
Психологический	Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)	d240 Преодоление стресса и других психологических нагрузок
Социальный	Канадская шкала выполнения деятельности (COMP)	d640 Выполнение работы по дому d845 Получение работы, выполнение и прекращение трудовых отношений

**Таблица 2. Критерии эффективности программ реабилитации**

Категории и критерии эффективности		
Высокая эффективность (диапазон среднего балла — 2–3)	Умеренная эффективность (диапазон среднего балла — 1–2)	Низкая эффективность (диапазон среднего балла — 0–1)
Улучшение переносимости физических нагрузок (увеличение показателей теста 6-минутной ходьбы) на 10–15 % и более — 3 балла Отсутствие болевых ощущений — 3 балла Улучшение степени эректильной дисфункции — 3 балла Улучшение степени недержания мочи — 3 балла Исчезновение признаков тревоги и депрессии — 3 балла Улучшение качества жизни, связанного с симптомами нижних мочевых путей, по сравнению с исходным — 3 балла	Улучшение переносимости физических нагрузок (увеличение показателей теста 6-минутной ходьбы) на 5–10 % — 2 балла Снижение выраженности болевых ощущений на 50 % — 2 балла Отсутствие изменений степени эректильной дисфункции — 2 балла Отсутствие изменений степени недержания мочи — 2 балла Субклинические признаки тревоги и депрессии — 1 балл Сохранение качества жизни, связанного с симптомами нижних мочевых путей по сравнению с исходным — 2 балла	Улучшение переносимости физических нагрузок (увеличение показателей теста 6-минутной ходьбы) на 0–5 % — 1 балл Отсутствие динамики болевых ощущений — 0 баллов Снижение степени эректильной дисфункции — 0 баллов Снижение степени недержания мочи — 0 баллов Клинические проявления тревоги и депрессии — 0 баллов Ухудшение качества жизни, связанного с симптомами нижних мочевых путей по сравнению с исходным — 0 баллов

На третьем подэтапе планируется оценка механизмов реализации лечебных эффектов у пациентов в исследуемых группах с помощью комплексного факторного анализа. Планируется изучение характеристик признаков, составляющих структуру факторных моделей, изменения их динамики и влияние на общую дисперсию у пациентов до и после прохождения реабилитации.

На завершающем подэтапе путем построения дерева решений (марковских моделей) планируется проведение сравнительного анализа двух альтернативных стратегий выбора реабилитационных программ, с учетом рекомендованных технологий физической и реабилитационной медицины (персонализированный подход) и без учета (стандартный подход реабилитации).

Анализ результатов исследования планируется проводить с использованием стандартных методов вариационной статистики в программе IBM SPSS Statistics версии 10.0.

Произведена оценка непараметрических критериев вероятностных распределений в группах с малым числом переменных (коэффициент Спирмена, критерий Вилкоксона и др.).

На этапах оценки критериев общей эффективности программ реабилитации, верификации детерминант эффективности, изучении механизмов реализации лечебных эффектов, анализа стратегий выбора использовались анализ многопольных таблиц и  $\chi^2$ -критерий Пирсона, линейный и канонический корреляционный анализы, факторный анализ, построение марковских моделей со сравнением двух альтернативных стратегий — назначение программ реабилитации с учетом персонализированного подхода (основная группа) и стандартных программ реабилитации, основанных на синдромально-патогенетическом подходе (контрольная группа).

Оценку бессобытийной выживаемости планируется провести за 1-летний период наблюдения с использовани-

ем коэффициента Каплан-Мейера и t-критерия Вилкоксона. В качестве цензурируемых событий признаны любые события, относящиеся к категориям прогрессирования основного заболевания, обострения хронических заболеваний, онкологического заболевания и смерти.

### Обсуждение

Изучая медицинские публикации, очень часто возникает вопрос, о каких показателях идет речь в том или ином исследовании — процесса или результата (эффекта или эффективности). Показать воздействие некоторого лечебного фактора на процесс (зарегистрировать эффект) существенно проще, чем выяснить влияет ли он на результат (эффективность). Регистрация показателей процесса более проста. Напротив, выяснение результата, как правило, требует кропотливой длительной работы и нередко связано с субъективными проблемами измерений, особенно если речь идет о качестве жизни.

Основа методологии настоящего исследования заключается в оптимизации реабилитационного процесса больных РПЖ путем этапного выявления факторов, определяющих эффективность использования реабилитационных технологий. Данный подход представлен в рамках концепции персонализированной медицины. Его результатом является повышение эффективности реабилитации онкологических пациентов путем

комплексной оценки особенностей анамнеза, клинических проявлений, инструментальных, лабораторных, функциональных, психофизиологических и социометрических показателей пациентов.

### Заключение

Применение результатов данного исследования в практическом здравоохранении целесообразно для принятия решения об использовании лечебных физических факторов у больных РПЖ с учетом исходных параметров. Данные детерминанты позволят заблаговременно спрогнозировать эффективность реабилитационных технологий у конкретной модели пациентов.

#### Участие авторов

Ковлен Д.В., Пономаренко Г.Н., Каспаров Б.С. — концепция и дизайн исследования;

Клюге В.А. — сбор материала;

Кондратьева К.О., Кудряшова Т.И. — статистическая обработка;

Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Донских Р.В. — анализ полученных данных;

Каспаров Б.С., Носов А.К. — написание текста;

Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Беляев А.М. — редактирование.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38–52. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005.
- Matthew A, Lutzky-Cohen N, Jamnick L, et al. The Prostate Cancer Rehabilitation Clinic: A biopsychosocial clinic for sexual dysfunction after radical prostatectomy. *Curr Oncol.* 2018;25(6):393–402. doi:10.3747/co.25.4111.
- Santa Mina D, Guglietti CL, Alibhai SM, et al. The effect of meeting physical activity guidelines for cancer survivors on quality of life following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Cancer Surviv.* 2014;8(2):190–8. doi:10.1007/s11764-013-0329-z.
- Bock D, Angenete E, Bjartell A, et al. Habits and self-assessed quality of life, negative intrusive thoughts and depressed mood in patients with prostate cancer: a longitudinal study. *Scand J Urol.* 2017;51(5):353–359. doi:10.1080/21681805.2017.1326523.
- Angenete E, Angerås U, Börjesson M, et al. Physical activity before radical prostatectomy reduces sick leave after surgery - results from a prospective, non-randomized controlled clinical trial (LAPPRO). *BMC Urol.* 2016;16(1):50. doi:10.1186/s12894-016-0168-0.
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020–2028. doi:10.1001/jama.2018.14854.
- Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В. и др. Физические методы реабилитации больных раком предстательной железы: наукометрический анализ доказательных исследований. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(6):18–26 [Kasparov BS, Semiglazova TYu, Kovlen DV, et al. Physical rehabilitation methods in patients with prostate cancer: a scientometric analysis of evidence-based studies. *Onkologiya Zhurnal imeni PAGertsena.* 2020;9(6):18–26 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog2020906118.
- Henningsen P. Still modern? Developing the biopsychosocial model for the 21st century. *J Psychosom Res.* 2015;79(5):362–3. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.09.003.
- Papadimitriou GN. The “Biopsychosocial Model”: 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatriki.* 2017;28(2):107–10. doi:10.22365/jpsych.2017.282.107.
- Karlsson E, Gustafsson J. Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) core sets from 2001 to 2019 - a scoping review. *Disabil Rehabil.* 2022;44(14):3736–3748. doi:10.1080/09638288.2021.1878562.
- Семиглазова Т.Ю., Клюге В.А., Каспаров Б.С. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных. *Медицинский совет.* 2018;(10):108–16 [Semiglazova TYu, Klyuge VA, Kasparov BS, et al. International rehabilitation model for oncological patients. *Medical Council.* 2018;(10):108–16 (In Russ.)]. doi:10.21518/2079-701x-2018-10-108-116.

Поступила в редакцию 17.03.2023

Прошла рецензирование 19.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

*B.S. Kasparov<sup>1,6</sup>, D.V. Kovlen<sup>4</sup>, T.Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>, K.O. Kondrateva<sup>1</sup>, G.N. Ponomarenko<sup>5</sup>, V.A. Kluge<sup>1</sup>, T.I. Kudryashova<sup>1</sup>, R.V. Donskich<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>3</sup>, A.K. Nosov<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1,2</sup>*

### Study on the effectiveness of personalised rehabilitation of patients with operable prostate cancer

<sup>1</sup>NMRC of Oncology named after N.N.Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University Named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>5</sup>Federal Scientific Center of Rehabilitation of Disabled named after G.A. Albrecht of Mintrud of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>6</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Aim:** To evaluate the effectiveness of a personalized rehabilitation program for patients with operable prostate cancer and assess the event-free survival of patients in this category.

**Materials and methods:** A combined cohort-controlled clinical study was designed, including 140 primary operable patients with prostate cancer (PC) who underwent laparoscopic radical prostatectomy. A comparative analysis of two alternative strategies for selecting rehabilitation programs was described: one considering recommended physical and rehabilitation medicine technologies (personalized approach) and another without consideration (standard rehabilitation approach).

**Conclusion:** The application of the findings from this study in practical healthcare is warranted to inform decisions regarding the utilization of therapeutic physical interventions in

prostate cancer patients, with due consideration of the initial parameters. These factors will enable the timely prediction of the effectiveness of rehabilitation technologies in specific patient profiles.

**Keywords:** prostate cancer, personalized rehabilitation

**For citation:** Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, Kondrateva KO, Ponomarenko GN, Kluge VA, Kudryashova TI, Donskich RV, Semiglazov VV, Nosov AK, Belyaev AM. Study on the effectiveness of personalised rehabilitation of patients with operable prostate cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):422–428. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428

### Сведения об авторах

*Каспаров Борис Сергеевич*, канд. мед. наук, заведующий клинико-диагностическим отделением, заместитель главного врача по амбулаторной помощи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, [boriankasparov@mail.ru](mailto:boriankasparov@mail.ru).

*Ковлен Денис Викторович*, д-р мед. наук, начальник кафедры физической и реабилитационной медицины, главный специалист по медицинской реабилитации, физиотерапии и восстановительному лечению Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>, [denis.kovlen@mail.ru](mailto:denis.kovlen@mail.ru).

*Семглазова Татьяна Юрьевна*, д-р мед. наук, проф., заведующий научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru).

*Кондратьева Кристина Орхановна*, канд. псих. наук, науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>, [cris.condratiewa@yandex.ru](mailto:cris.condratiewa@yandex.ru).

*Пономаренко Геннадий Николаевич*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>, [ponomarenko\\_g@mail.ru](mailto:ponomarenko_g@mail.ru).

*Клюге Валерия Алексеевна*, канд. мед. наук, врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-8750>, [valeriya.klyuge@mail.ru](mailto:valeriya.klyuge@mail.ru).

*Кудряшова Татьяна Ивановна*, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>, [tatyana-kudryashova-98@mail.ru](mailto:tatyana-kudryashova-98@mail.ru).

*Донских Роман Владимирович*, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>, [rdonskih@inbox.ru](mailto:rdonskih@inbox.ru).

*Семглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru).

*Носов Александр Константинович*, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>, [nakuro@yandex.ru](mailto:nakuro@yandex.ru).

*Беляев Алексей Михайлович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>, [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru).

*Kasparov Boris Sergeevich*, PhD (Med.), Deputy Chief Physician for Outpatient Care, Head of Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [boriankasparov@mail.ru](mailto:boriankasparov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.

*Kovlen Denis Viktorovich*, DSc (Med.), Head of Physical and Rehabilitation Medicine Department, Chief Medical Rehabilitation, Physiotherapy and Rehabilitation Specialist, S.M. Kirov Military Medical Academy, email: [denis.kovlen@mail.ru](mailto:denis.kovlen@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>.

*Semiglazova Tatiana Yurievna*, DSc (Med.), Prof. Head of the Research Division of Innovations in Medical Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

*Kondrateva Kristina Kondratieva*, PhD (Psy.), Reseacher, Research Division of Innovations in Medical Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [cris.condratiewa@yandex.ru](mailto:cris.condratiewa@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>.

*Ponomarenko Gennady Nikolaevich*, DSc (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS, Director General of Federal Scientific Center of Rehabilitation of Disabled named after G.A. Albrecht of Mintrud of Russia, email: [ponomarenko\\_g@mail.ru](mailto:ponomarenko_g@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>.

*Kluge Valeria Alexeyevna*, MD, PhD (Med.), Oncologist of of Clinical Diagnostic Department, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [valeriya.klyuge@mail.ru](mailto:valeriya.klyuge@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-8750>.

*Kudriashova Tatiana Ivanovna*, Clinical Resident, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [tatyana-kudryashova-98@mail.ru](mailto:tatyana-kudryashova-98@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>.

*Donskih Roman Vladimirovich*, PhD (Med.), Deputy Chief Medical Officer, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [rdonskih@inbox.ru](mailto:rdonskih@inbox.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.

*Semiglazov Vladislav Vladimirovich*, DSc (Med.), Prof. Head of Oncology Department, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, email: [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.

*Nosov Alexander Konstantinovich*, DSc (Med.), Head of Department of Urologic Surgical Oncology. N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [nakuro@yandex.ru](mailto:nakuro@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.

*Belyaev Alexey Mikhailovich*. DSc (Med.), Prof. Corresponding Member of the RAS, Director of N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, email: [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.



*Е.И. Якубович, А.Г. Полищук, В.И. Евтушенко*

## Экзогенная экспрессия протеинфосфатазы DUSP9 снижает скорость миграции клеток карциномы почки

ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, Санкт-Петербург

DUSP9/МКР-4 принадлежит к семейству биспецифических протеинфосфатаз, негативно регулирующих MAP-киназы (ERK, p38 и JNK). Исследования последнего десятилетия указывают на то, что DUSP9 может быть одной из мишеней для терапевтического воздействия на метастатическую форму карциномы почки. О значительном снижении уровня мРНК DUSP9 в клинических образцах КП, по сравнению с нормальной тканью, впервые сообщили Ю.В. Чебуркин и соавт. в 2002 г. [1] и в последующие годы многие другие исследовательские группы. Мы показали, что подавление экспрессии мРНК DUSP9 происходит уже на ранних стадиях карциномы почки, а экспрессия гена *DUSP9* может регулироваться на эпигенетическом уровне гендерно-зависимым образом.

Целью данной работы было изучение влияния экзогенной экспрессии гена *DUSP9* на пролиферацию и миграцию клеток карциномы почки человека.

**Материалы и методы.** В работе использовалась DUSP9-негативная линия карциномы почки человека ACHN. Трансфекцию клеток проводили сконструированным нами DUSP9-экспрессирующим вектором. Эффективность трансфекции оценивали методами иммунофлуоресценции и вестерн-блота, количество жизнеспособных клеток МТТ-тестом, скорость миграции клеток скрэтч-тестом. Внеклеточные везикулы из кондиционной среды выделяли, используя SubX™ технологию, и характеризовали методом анализа траекторий наночастиц и вестерн-блотом.

**Результаты.** Эффективность трансфекции варьировала от 70 % до 90 %. Количество жизнеспособных клеток, экспрессирующих DUSP9, и клеток, трансфицированных вектором без вставки, различалась незначительно 48 ч после трансфекции. Экспрессия DUSP9 статистически значимо уменьшала скорость миграции клеток по сравнению с контролем. Белок DUSP9 обнаруживался в экзосомной фракции бессывороточной кондиционной сре-

ды от клеток, трансфицированных DUSP9-экспрессирующим вектором.

**Выводы.** Мы показали, что экзогенная экспрессия DUSP9 замедляет миграцию клеток карциномы почки. Результат указывает на то, что одной из возможных ролей DUSP9 в канцерогенезе почки может быть регулирование процесса метастазирования.

**Ключевые слова:** DUSP9/МКР-4 протеинфосфатаза; карцинома почки; пролиферация и миграция клеток; метастазирование

**Для цитирования:** Якубович Е.И., Полищук А.Г., Евтушенко В.И. Экзогенная экспрессия протеинфосфатазы DUSP9 снижает скорость миграции клеток карциномы почки. Вопросы онкологии. 2023;69(3):429–436. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-429-436

### Введение

Исследования последнего десятилетия указывают на то, что протеинфосфатаза двойной специфичности DUSP9 (dual specificity phosphatase 9), также известная как МКР-4 (митоген-активируемая протеинкиназа [MAPK] фосфатаза-4 mitogen-activated protein kinase [MAPK] phosphatase 4), может быть одной из мишеней для терапевтического воздействия на метастатическую форму карциномы почки (КП). Впервые DUSP9 была описана швейцарской группой исследователей в 1997 г. [2].

DUSP9 принадлежит к семейству протеинфосфатаз, негативно регулирующих ERK1/2, p38 и JNK MAP-киназы, дефосфорилируя их как по тирозиновым, так и по серин/треониновым остаткам. На 2021 г. в человеческом геноме выявлена 61 протеинфосфатаза такого типа [3].

В 2002 г. Ю.В. Чебуркин и соавт. впервые сообщили о значительном снижении уровня мРНК гена *DUSP9* в образцах опухолей почки, по сравнению с прилегающей нормальной тканью. Снижение экспрессии было обнаружено с помощью технологии кДНК-микрочипов и подтверждено Нозерн-блотом на 34 парных образцах [1].

Позднее Е.И. Якубович и соавт. получили такой же результат, проанализировав 26 парных образцов нормальной и опухолевой ткани почки разных гистологических типов методом обратной транскрипции, сопряженной с ПЦР (ОТ-ПЦР). Авторы показали, что подавление экспрессии гена *DUSP9* происходит уже на ранних стадиях заболевания [4]. В 2010 г. о снижении уровня мРНК гена *DUSP9* в светлоклеточной карциноме (СКК) также сообщили китайские исследователи, проанализировав 10 парных образцов [5]. Год спустя подавление экспрессии *DUSP9* на мРНК и белковом уровнях в СКК было дополнительно подтверждено количественной ОТ-ПЦР на 46 парных образцах и иммуногистохимическим анализом на 107 парных образцах [6]. В этой же работе было показано, что снижение экспрессии *DUSP9* коррелирует с плохой общей выживаемостью пациентов и более высокой степенью злокачественности опухоли. И наконец, в 2020 г. значительное снижение уровня мРНК гена *DUSP9* в почечно-клеточной карциноме было подтверждено при анализе данных (из UALCAN базы данных онкологического института Даны Фарбер, США) по экспрессии гена *DUSP9* в 533 опухолевых и 72 нормальных образцах почки человека [7]. Таким образом, подавление экспрессии *DUSP9* в почечно-клеточной карциноме зафиксировано несколькими исследовательскими группами, использовавшими различные методы анализа на большом количестве клинического материала. Характерно, что снижение экспрессии гена *DUSP9* наблюдалось более, чем в 95 % исследованных опухолевых образцов и было 20-80-ти кратное. Такое значительное супрессирование активности гена в практически всех опухолевых образцах указывает на его ключевую роль в процессе онкогенеза почки. Онкосупрессорные свойства *DUSP9* продемонстрированы и с использованием различных экспериментальных *in vitro* и *in vivo* моделей [8–10].

Кроме опухолей почки, снижение экспрессии *DUSP9* обнаружено в клинических образцах рака желудка и колоректального рака [8, 9]. В случае гепатоцеллюлярной карциномы получены неоднозначные результаты — одна исследовательская группа сообщила о подавлении, а другая, наоборот, об увеличении экспрессии *DUSP9* в опухолевых образцах [11, 12].

О роли и механизмах регуляции *DUSP9* в опухолях человека, в том числе и в опухоли почки, известно мало. Нами показано, что подавление экспрессии *DUSP9* в клетках КП может осуществляться на эпигенетическом уровне гендерно-зависимым образом [13]. Позже гиперметилирование промотора *DUSP9* было выявлено в клинических образцах колоректальной карциномы и карциномы желудка [8, 9]. Мы также выя-

вили связь транскрипционной активности *DUSP9* с определенными модификациями гистона H3 в локусе гена, что свидетельствует о возможном вовлечении процесса модификации гистонов в регулирование активности гена *DUSP9* [14]. Кроме эпигенетического, активность *DUSP9* в опухолях человека может регулироваться на транскрипционном и пост-транскрипционном уровнях [3].

В данной работе мы попытались выяснить, влияет ли экспрессия *DUSP9* на пролиферацию и миграцию клеток КП человека.

## Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом по этике ФГБУ «РНЦПХТ» Минздрава России, протокол № 01-06/2021 от 1 июня 2021 г.

Клеточная линия. В работе использовалась клеточная линия КП человека ACHN, полученная из опухолевых клеток плеврального выпота пациента с метастатическим раком почки (ATCC®CRL-1611™, ООО Биолот). Клетки культивировались в питательной среде (ПС) Игла MEM (Биолот) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (FCS, Sigma) и смеси 100 Ед/мл пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина (Sigma).

Трансфекция. Процесс конструирования экспрессионной плазмиды, несущей ген *DUSP9*, описан нами ранее [15]. Трансфекцию клеток проводили в 96-луночном планшете липофектаминоном 3000 (Invitrogen) в соответствии с инструкцией производителя. Эффективность трансфекции определяли как долю клеток, экспрессирующих EGFP от общего количества клеток в полях обзора, используя систему IN Cell Analyzer 2000 (GE).

Иммуноцитохимическая окраска клеток. Клетки фиксировались в 10 % формалине (Астромед), отмывались в 1xPBS (фосфатно-буферный раствор, Биолот) и пермеабилizировались в смеси 0,2 % тритон X-100/1xPBS. Неспецифические белки блокировались 1 % BSA (бычий альбумин, фракция V, Sigma)/1xPBS (трижды по 10 мин при комнатной температуре (КТ)). Затем клетки инкубировались ночь при +4 °C с кроличьими антителами к белку *DUSP9* (Ab167080, Abcam), отмывались от несвязавшихся антител в 1 % BSA/1x PBS и инкубировались с козьими антителами к кроличьему IgG, конъюгированными с Alexa Fluor 647 (Ab 150083, Abcam). После отмывки от несвязавшихся козьих антител в 1xPBS, ядра клеток окрашивались DAPI. Затем клетки визуализировались с помощью системы IN Cell Analyzer 2000.

Вестерн-блот анализ. Экспоненциально растущие клетки лизировали в RIPA буфере, содержащем 150 mM NaCl, 50 mM трис-HCl, pH 7.5, 1mM ЭДТА, 1 % ТритонX-100, 0,1 % SDS и Halt™ Protease Inhibitor Cocktail. Все реагенты из ThermoFisher. Белки супернатанта разделяли в денатурирующем 10 % SDS/полиакриламидном геле и переносили на PVDF мембрану (Amersham Hybond P, GE Healthcare) в трис-глициновом буфере с метанолом (25 mM трис, 192 mM глицин, 20 % метанол (pH 8.3)). Неспецифические сайты связывания антител блокировали путем инкубации мембраны в буфере, содержащем 20 mM Трис-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl, 0,1 % Tween 20, 5 % BSA, после чего мембрану инкубировали в течение ночи при +4 °C с кроличьими антителами к исследуемому белку. После отмывки от несвязавшихся первичных антител мембрану инкубировали с козьими антителами к кроличьему IgG, конъюгированными с пероксидазой хрена (ab205718). Комплексы антиген-антитело детектировались с использованием SuperSignal™ West Dura Extended Duration Substrate (ThermoFisher).

Оценка скорости пролиферации клеток. Количество жизнеспособных клеток оценивали по метаболической активности клеток, используя МТТ-тест [16]. Для этого ПС в лунках 96-луночного планшета заменялась на раствор МТТ (Sigma Aldrich) в ПС в концентрации 100 мкг/мл. После 1,5 часа инкубации планшета в CO<sub>2</sub>-инкубаторе, МТТ удалялся и к клеткам с образовавшимися кристаллами формазана добавлялся 100 % DMSO (Serva). После растворения кристаллов измерялась оптическая плотность в лунках в микропланшетном ридере при длинах волн 540 и 650 нм. Количество метаболизирующих клеток оценивали по значениям оптической плотности.

Оценка скорости миграции клеток. Для оценки миграционной активности клеток использовали тест заживления повреждения в монослое клеток (Wound healing assay) [17]. Через 24 ч после трансфекции ПС в 96-луночном планшете меняли на свежую. На следующий день клетки пересевали в другой 96-луночный планшет из расчета 20000 клеток на лунку (по четыре лунки на каждый сравниваемый вариант) и культивировали в термостате еще 24 ч для достижения 85–90 % конфлуэнтности. Затем по центру дна лунки наносили царапины, лунки дважды промывали 100 мкл PBS, после чего в лунки добавляли 100 мкл свежей ПС и фотографировали лунки с использованием системы IN Cell Analyzer 2000 (нулевая точка). Через 24 ч инкубации повторно фотографировали лунки в тех же полях обзора (точка 24 ч.). Количественный анализ полученных изображений проводили с использованием программы ImageJ/Fiji (<https://imagej.nih.gov/ij>) со встроенным плагином Wound healing size tool, позволяющим автоматически рассчитывать площадь «царапины» [18]. Миграционная активность рассчитывалась по формуле  $S_0 - S_{24} / S_0 \times 100\%$ , где  $S_0$  и  $S_{24}$  — площадь области, свободной от клеток в нулевой точке и через 24 ч. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали достоверными при  $P \leq 0.05$ .

Выделение внеклеточных везикул (ВНВ) из кондиционной среды. После трансфекции, клетки инкубировались 24 ч в ПС с 10 % FCS, затем ПС заменялась на бессывороточную, и инкубация клеток продолжалась еще 24 ч. Далее клетки осаждались при 500 g в течение 5 мин, отобранный супернатант (кондиционная среда) центрифугировался при 14000 g 10 мин для удаления фрагментов клеток и крупных белковых комплексов. ВНВ выделялись из очищенного таким образом супернатанта с помощью SubX™ технологии (SubX™-Exo plasma isolation kit, Capital Biosciences) [19] в соответствии с протоколом, описанным ранее [20].

Характеристика ВНВ. Размер и концентрацию ВНВ в образцах определяли методом анализа траекторий наночастиц (НТА), используя NanoSight® LM10 (Malvern Panalytical), оснащенный красным лазером с длиной волны 642 нм и CCD камерой. Суспензию ВНВ непосредственно перед введением в камеру разводили в 100 раз в 1xPBS, фильтрованном через фильтр с диаметром пор 220 нм до концентрации  $5 \times 10^6 - 2 \times 10^8$  ВНВ/мл. Измерения для каждого образца проводили 3 раза. Полученные результаты анализировали с использованием программного обеспечения NTA 3.4 (Malvern Panalytical). Уровень экспрессии белковых маркеров ВНВ в образцах исследовались Вестерн-блот анализом, используя антитела к белкам-маркерам экзосом — Hsp70 и CD9. В качестве негативного контроля использовали антитела к специфическому белку эндоплазматического ретикулума - калнексину. Все антитела из Abcam (exosome panel ab275018).

## Результаты

Целью данной работы было изучение влияния экзогенной экспрессии DUSP9 на проли-

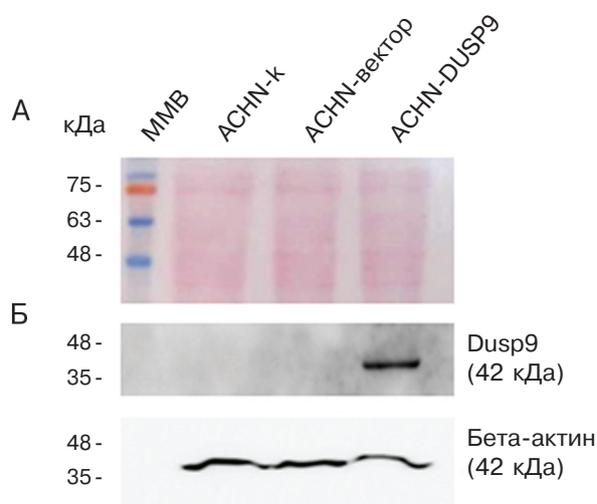


Рис. 1. Вестерн-блот белков, экстрагированных из ACHN клеток спустя 48 ч после трансфекции. ACHN — контрольные клетки, трансфицированные смесью, не содержащей плазмидной ДНК; ACHN-вектор — клетки, трансфицированные пустым вектором и ACHN-DUSP9 — клетки, трансфицированные вектором с геном DUSP9. MMB — маркер молекулярного веса белков (ab116028, Abcam). Для контроля равномерности нанесения белков в лунки использовались (А) окраска мембраны Ponceau S (81460, Fluka) и (С) иммуноблоттинг с бета-актином

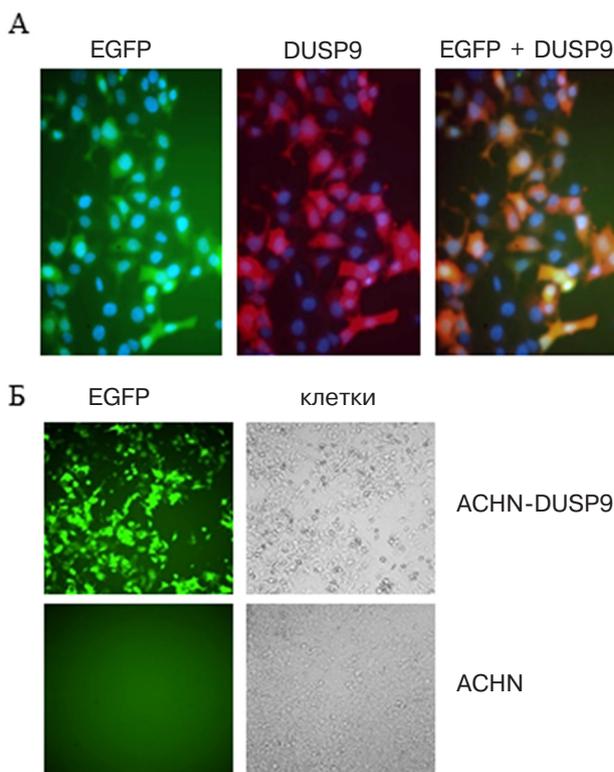


Рис. 2. Сравнение паттернов экспрессии EGFP и DUSP9 (А) и эффективность трансфекции (Б) 48 ч после трансфекции клеток DUSP9-содержащим вектором. Изображения получены с помощью 20x/0,45NA (А) и 10x/0,45NA (Б) объектива IN Cell Analyzer 2000 (GE) системы. Ядра клеток окрашены DAPI (синий)

ферацию и миграционную способность клеток карциномы почки. В работе использовалась клеточная линия карциномы почки ACHN. В соответствии с результатами Вестерн-блота (рис. 1) и иммунофлуоресцентного анализов (на рис. 2Б

панель «ACHN»), ACHN клетки не содержат белка DUSP9.

Для трансфекции клеток мы использовали сконструированную нами ранее бицистронную плазмиду, содержащую последовательности кДНК гена *DUSP9* и гена-репортера *EGFP* (англ. enhanced green fluorescent protein, усиленный зелёный флуоресцентный белок). Поскольку гены *DUSP9* и *EGFP* имеют разные иницирующие трансляцию последовательности, то сначала мы проверили, совпадают ли картины экспрессии белков DUSP9 и EGFP в клетках, трансфицированных этим конструктом. Как видно на рис. 2А, паттерны экспрессии белков DUSP9 и EGFP совпадают. Это дало нам возможность оценивать долю клеток в популяции, экспрессирующих белок DUSP9, по доле клеток, экспрессирующих белок EGFP. Экспрессия DUSP9 достигала максимума к 48 ч пост-трансфекционной инкубации (рис. 2Б). При этом доля трансфицированных клеток, экспрессирующих белок DUSP9, варьировала в экспериментах от 70 % до 90 %.

Для того, чтобы ответить на вопрос, влияет ли экзогенная экспрессия DUSP9 на пролиферативную активность клеток, мы сравнили относительное количество метаболизирующих

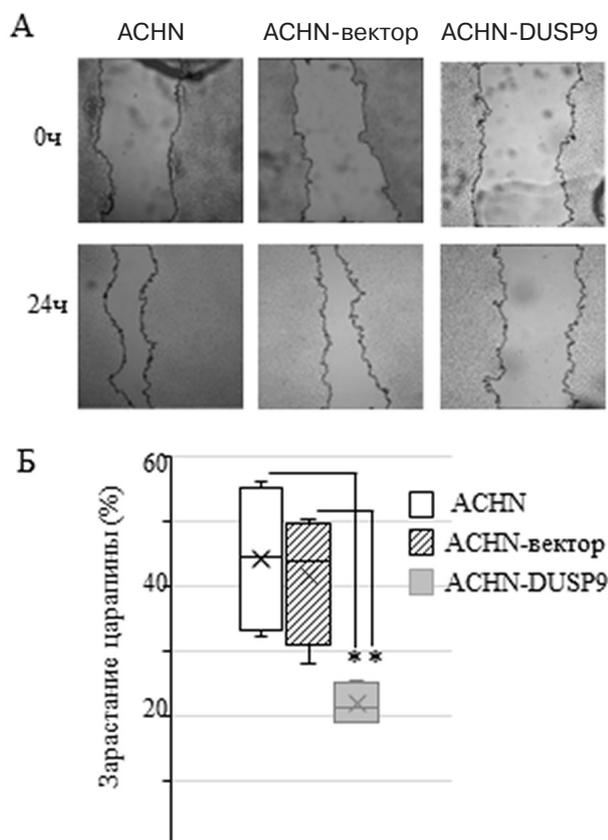


Рис. 3. Миграционная активность клеток. А. Изображения царапин в монослое клеток, полученные с помощью 10х/0,45NA объектива IN Cell Analyzer 2000. Б. Количественная оценка степени зарастания царапин за 24 ч \* — достоверность различий между группами  $p < 0.05$

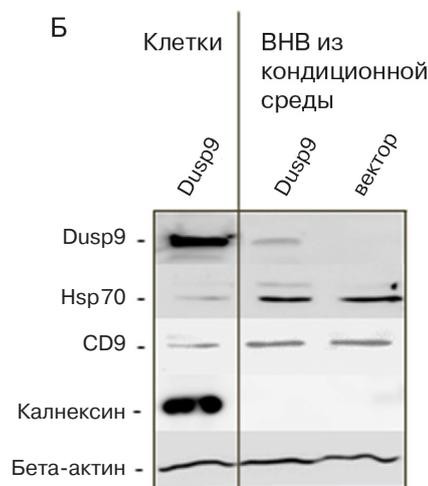
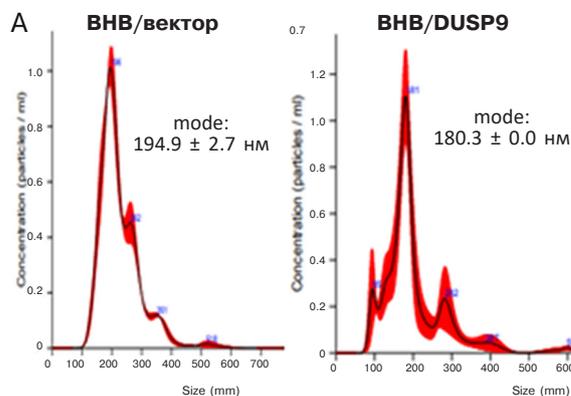


Рис. 4. Внеклеточные везикулы (BHB) из кондиционной среды трансфицированных клеток. А. Нано-трековый анализ BHB. Mode — модальный размер ( $\pm$ SD). Б. Вестерн-блот. Dusp9 — клетки, трансфицированные вектором с геном *DUSP9* и BHB из кондиционной среды после культивирования этих клеток. Вектор — BHB из кондиционной среды после культивирования клеток, трансфицированных пустым вектором. Hsp70, CD9 — маркеры экзосом. Калнексин — отрицательный маркер — белок неэкзосомального происхождения. Бета-актин — контроль количества

клеток, трансфицированных векторами с и без последовательности DUSP9, 24–48 ч после трансфекции.

Таблица 1. Относительное количество метаболизирующих клеток 24–48 ч после трансфекции

Время после трансфекции (часы)	Количество метаболизирующих клеток (%), M $\pm$ SD, трансфицированных	
	DUSP9 плазмидой	пустым вектором
0	100	100
24	84 $\pm$ 8,5	89 $\pm$ 3,6
48	70 $\pm$ 7,2	77 $\pm$ 5,6

К 48 ч после трансфекции количество жизнеспособных клеток, трансфицированных плазмидой с DUSP9 и пустым вектором, различались незначительно (табл. 1). Таким образом, в пределах рассматриваемого временного интервала экспрессия DUSP9 не влияет на пролиферативную активность ACHN клеток.

Далее мы оценили влияние экспрессии DUSP9 на миграцию клеток. Для этого определяли степень зарастания «царапины» в монослое клеток через 24 ч после нанесения повреждения. Этот временной интервал был выбран с целью минимизировать вклад процесса пролиферации клеток в уменьшение ширины царапины. На рис. 3А видно, что ширина царапины уменьшается спустя 24 ч после нанесения повреждения и в контрольных клетках (ACHN) и в трансфицированных клетках (ACHN-вектор и ACHN-DUSP9). Однако миграционная способность клеток, трансфицированных конструктом с DUSP9, статистически значимо ниже, чем контрольных клеток и клеток, трансфицированных пустым вектором (рис. 3Б). Таким образом, мы показали, что экзогенная экспрессия DUSP9 замедляет миграцию ACHN клеток.

Большое количество исследований последнего десятилетия свидетельствует о том, что одну из ключевых ролей в процессе канцерогенеза играют экзосомы, продуцируемые первичной опухолью [21]. Экзосомы — это мембранные пузырьки диаметром 30–150 нм, формирующиеся клетками различных тканей и органов, и секретируемые в межклеточное пространство. Экзосомы являются транспортерами биологически активных молекул различных классов из клеток-доноров в клетки-реципиенты. Показано, что экзосомы, полученные из опухолевых клеток, участвуют в процессе метастазирования опухоли. С этой точки зрения нам представляется интересным понять, является ли DUSP9 участником экзосом-опосредованного сигнального пути. В этой работе мы попытались выяснить, может ли DUSP9 интернализироваться экзосомами. Чтобы ответить на этот вопрос, мы выделили внеклеточные везикулы (ВНВ) из кондиционной среды ACHN клеток, трансфицированных DUSP9 плазмидой, и исследовали наличие белка DUSP9 в выделенных ВНВ. Выделенные ВНВ характеризовали на основании данных нано-трекового анализа (НТА) и наличия в лизате ВНВ известных белковых маркеров экзосом.

ВНВ, выделенные из кондиционной среды клеток, трансфицированных плазмидой без вставки, имеют модалный размер  $190 \pm 2,7$  нм, а трансфицированные DUSP9-плазмидой,  $-180 \pm 0$  нм (рис. 4А). Лизаты ВНВ содержат маркеры экзосом — CD9 и Hsp70, и не содержат калнексина, белка неэкзосомального происхождения (рис. 4Б). Как видно на Вестерн-блоте, экзосомы, выделенные из клеток, трансфицированных DUSP9 плазмидой, содержат белок DUSP9. Результат указывает на то, что белок DUSP9 может интернализироваться экзосомами.

## Обсуждение

В работе мы показали, что экзогенная экспрессия DUSP9 замедляет миграцию ACHN клеток карциномы почки. Этот результат согласуется с результатами другого исследования, в котором также было показано снижение миграционной активности клеток СКК экзогенной экспрессией DUSP9 [7].

Мы показали, что экзогенная экспрессия DUSP9 не влияет на пролиферативную активность клеток КП в пределах 48 ч. после трансфекции. Такой же результат получили Luo и соавт. [7]. Однако авторы этой работы обнаружили замедление пролиферации клеток СКК спустя 4 сут после трансфекции. Также авторами было продемонстрировано уменьшение пролиферативной активности клеток СКК, трансфицированных DUSP9-содержащей экспрессионной плазмидой, в экспериментах на бестимусных мышах. Анализ пролиферативной активности клеток в нашем исследовании был ограничен 48 ч. интервалом, поскольку позже наблюдалась массивная гибель клеток, трансфицированных как пустым вектором, так и вектором со вставкой гена *DUSP9*. Это делало дальнейший анализ зависимости жизнеспособности клеток от экспрессии DUSP9 невозможным. По-видимому, гибель клеток связана с наличием в конструкте гена *EGFP*, экспрессия которого, как следует из литературных данных, может угнетать жизнеспособность клеток.

Ингибирующее действие DUSP9 на пролиферацию и миграцию клеток продемонстрировано также для некоторых других типов опухолей [8–10]. Таким образом, коллективные данные, полученные на момент написания этой статьи, указывают на то, что DUSP9 подавляет процессы пролиферации и миграции опухолевых клеток.

В этой работе мы показали, что DUSP9 белок обнаруживается в экзосомах бессывороточной кондиционной среды после культивирования ACHN клеток, трансфицированных DUSP9-экспрессирующим вектором. Это указывает на то, что активность DUSP9 в опухолеспецифичных процессах может быть опосредована экзосомальными сигнальными путями.

## Заключение

Роль и механизмы регуляции DUSP9 при почечно-клеточном раке только начинают изучаться. Результаты, полученные нами и другими научными группами, указывают на участие DUSP9 в процессах метастазирования и пролиферации опухолевых клеток. Дальнейшие исследования необходимы для выявления последовательности

молекулярных событий, в которые вовлечена DUSP9 при этих процессах.

DUSP9 представляется привлекательной терапевтической мишенью. С этой точки зрения интересно, что в 2018 г. идентифицирована молекула некодирующей РНК, LincU, способная стабилизировать белок DUSP9 в активной форме [22]. Эта важная находка раскрывает возможности для разработки терапевтического подхода, направленного на поддержание DUSP9 в активном состоянии, что необходимо для лечения опухолей, в которых экспрессия DUSP9 подавлена, как в случае карциномы почки.

Два исследования последних лет связало DUSP9 с явлением устойчивости опухолей к химиотерапевтическим препаратам. В одном из них авторы показали, что DUSP9 индуцирует обогащение пула устойчивых к паклитакселю и карбоплатину стволовых клеток у проходящих химиотерапевтическое лечение пациенток с трижды негативным раком молочной железы [23]. В другом показано, что DUSP9 ингибирует активность серин-треониновой протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin) [7], т. е. имеет такую же направленность действия, что и темсиролimus и эверолимус, применяемых для лечения метастазирующих форм рака почки. В этой связи дальнейшее исследование регуляции активности DUSP9 в процессе приобретения опухолевыми клетками резистентного к терапевтическим препаратам фенотипа, представляет несомненный интерес. Мы надеемся, что будущие исследования молекулярных механизмов регуляции DUSP9 предоставят новые возможности для лечения пациентов с метастатической формой рака почки.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование финансировалось в рамках НИОКТР № 121031100099-7.

#### *Участие авторов*

Якубович Е.И. — проведение исследования, подготовка иллюстративного материала, участие в редактировании текста;

Полищук А.Г. — проведение исследования, подготовка иллюстративного материала, написание текста рукописи;

Евтушенко В.И. — участие в проведении исследования и редактировании текста.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Cheburkin YV, Knyazeva TG, Peter S, et al. Molecular portrait of human kidney carcinomas: The cDNA microarray profiling of kinases and phosphatases involved in the cell signaling control. *J Mol Biol.* 2002;36(3):376–380. doi:10.1023/A:1016059313254.
- Muda M, Boschert U, Smith A, et al. Molecular cloning and functional characterization of a novel mitogen-activated protein kinase phosphatase, MKP-4. *J Biol Chem.* 1997;272(8):5141–51. doi:10.1074/jbc.272.8.5141.
- Khoubai FZ, Grosset CF. DUSP9, a dual-specificity phosphatase with a key role in cell biology and human diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11538. doi:10.3390/ijms222111538.
- Гранов А.М., Якубович Е.И., Евтушенко В.И. Множественный параллельный анализ экспрессии генов как инструмент молекулярной диагностики рака почки и предстательной железы. *Медицинский Академический Журнал.* 2006;6(1):131–138 [Granov AM, Jakubovich EI, Yevtushenko VI. Multiple parallel gene expression analysis as a tool for molecular diagnosis of renal and prostate cancer. *Medical Academic Journal.* 2006;6(1):131–138 (In Russ.)].
- Zhou L, Chen J, Li Z, et al. Integrated profiling of microRNAs and mRNAs: microRNAs located on Xq27.3 associate with clear cell renal cell carcinoma. Creighton C, editor. *PLoS ONE.* 2010;5(12):e15224. doi:10.1371/journal.pone.0015224.
- Wu S, Wang Y, Sun L, et al. Decreased expression of dual-specificity phosphatase 9 is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2011;11(1). doi:10.1186/1471-2407-11-413.
- Luo J, Luo X, Liu X, et al. DUSP9 suppresses proliferation and migration of clear cell renal cell carcinoma via the mTOR pathway. *OncoTargets Ther.* 2020;13:1321–1330. doi:10.2147/OTT.S239407.
- Wu F, Lv T, Chen G, et al. Epigenetic silencing of DUSP9 induces the proliferation of human gastric cancer by activating JNK signaling. *Oncol Rep.* 2015;34:121–128. doi:10.3892/or.2015.3998.
- Qiu Z., Liang N., Huang Q. et al. Downregulation of DUSP9 promotes tumor progression and contributes to poor prognosis in human colorectal cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:54701. doi:10.3389/fonc.2020.547011.
- Liu Y, Lagowski J, Sundholm A, et al. Microtubule disruption and tumor suppression by mitogen-activated protein kinase phosphatase 4. *Cancer Res.* 2007;67(22):10711–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1968.
- Liu J, Ni W, Xiao M, et al. Decreased expression and prognostic role of mitogen-activated protein kinase phosphatase 4 in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):756–65. doi:10.1007/s11605-013-2138-0.
- Chen K, Gorgen A, Ding A, et al. Dual-specificity phosphatase 9 regulates cellular proliferation and predicts recurrence after surgery in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun.* 2021;5(7):1310–28. doi:10.1002/hep4.1701.
- Гранов А.М., Якубович Е.И., Лавникович Д.М., Евтушенко В.И. Гендерные различия в метилировании 5'-фланкирующей области гена DUSP9 у больных со светлоклеточной карциномой почки. *Медицинский академический журнал.* 2008;8(3):71–76 [Granov AM, Jakubovich EI, Lavnikovich DM, et al. Gender differences in methylation of 5' region of DUSP9 in clear cell renal cell carcinoma. *Medical Academic Journal.* 2008;8(3):71–76 (In Russ.)].
- Якубович Е.И., Лавникович Д.М., Евтушенко В.И. Потенциальная роль эпигенетических факторов в инактивации гена DUSP9 при светлоклеточной карциноме почки. *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал).* 2013;9:29 [Jakubovich EI, Lavnikovich DM, Yevtushenko VI. Potential role of epigenetic factors in DUSP9 gene inactivation

in clear cell renal cell carcinoma. *Modern Studies of Social Issues* (scientific e-journal). 2013;9:29 (In Russ.]. doi:10.12731/2218-7405-2013-9-28.

15. Гранов А.М., Вершинина С.Ф., Якубович Е.И. и др. Антибластомный эффект экспрессионной плазмиды с геном DUSP9 на модели солидной карциномы эрлиха у мышей SHR. *Медицинский академический журнал*. 2016;16(3):75–81 [Granov AM, Vershinina SF, Jakubovich Yel, et al. The antitumor effect of expression plasmid bearing DUSP9 gene in SHR mice having solid ehrlich carcinoma. *Medical Academic Journal*. 2016;16(3):75–81 (In Russ.)].
16. Sylvester PW. Optimization of the tetrazolium dye (MTT) colorimetric assay for cellular growth and viability. *Methods Mol Biol*. 2011;716:157–168. doi:10.1007/978-1-61779-012-6\_9.
17. Cory G. Scratch-wound assay. *Methods Mol Biol*. 2011;769:25–30. doi:10.1007/978-1-61779-207-6\_2.
18. Suarez-Arnedo A, Torres Figueroa F, Clavijo C, et al. An image J plugin for the high throughput image analysis of in vitro scratch wound healing assays. *Chirico G, editor. PLoS One*. 2020;15(7): e0232565. doi:10.1371/journal.pone.0232565.
19. Malykh AG, Malek A, Lokshin A, et al. Abstract 1618: Simultaneous isolation of exosomes and cfDNA from liquid biopsies using universal kit based on SubX-Matrix™ technology. *Cancer Res*. 2018;78(13\_Suppl):1618–1618. doi:10.1158/1538-7445.am2018-1618.
20. Shtam T, Evtushenko V, Samsonov R, et al. Evaluation of immune and chemical precipitation methods for plasma exosome isolation. *Patel GK, ed. PLoS One*. 2020;15(11): e0242732. doi:10.1371/journal.pone.0242732.
21. Tenchov R, Sasso JM, Wang X, et al. Exosomes–Nature’s lipid nanoparticles, a rising star in drug delivery and diagnostics. *ACS Nano*. 2022;10. doi:10.1021/acsnano.2c08774.
22. Jiapaer Z, Li G, Ye D, et al. LincU preserves naive pluripotency by restricting ERK activity in embryonic stem cells. *Stem Cell Rep*. 2018;11:395–409. doi:10.1016/j.stemcr.2018.06.010.
23. Lu H, Tran L, Park Y, et al. Reciprocal regulation of DUSP9 and DUSP16 expression by HIF1 controls ERK and P38 MAP kinase activity and mediates chemotherapy-induced breast cancer stem cell enrichment. *Cancer Res*. 2018;78:4191–4202. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0270.

Поступила в редакцию 05.12.2022  
 Прошла рецензирование 16.12.2022  
 Принята в печать 16.02.2023

*E.I. Yakubovich, A.G. Polischouk,  
 V.I. Evtushenko*

### **Exogenous expression of protein phosphatase DUSP9 reduces the rate of migration of kidney carcinoma cells**

A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** DUSP9/MKP-4 is a dual-specificity protein phosphatase that negatively regulate mitogen-activated protein kinases (ERK, p38 and JNK). Mounting evidence of the last decade studies suggest that DUSP9 may play a significant role in a targeted therapy for renal cell cancer. Cheburkin et al. in 2002 [1] and, in subsequent years, many other research groups have reported a significant decrease in the level of DUSP9 mRNA in clinical kidney carcinoma (KC) samples compared to normal tissue. We have shown that inhibition of DUSP9 mRNA expression occurs already in the early stages of KC and that the *DUSP9* expression can be regulated at the epigenetic level in a gender-dependent manner.

**Aim.** To study the effect of exogenous expression of DUSP9 on proliferation and migration of human KC cells.

**Materials and methods.** The study used DUSP9-negative human KC cell line ACHN. We designed a DUSP9 expression vector for cell transfection. Transfection efficiency by DUSP9 expressing plasmid was evaluated by immunofluorescence and Western blot, the number of viable cells by MTT-test and the rate of cell migration by scratch-wound assay. Extracellular vesicles from serum free cell culture conditioned medium (CM) were isolated using SubXTM technology and characterized by nanoparticle tracking analysis (NTA) and Western blot.

**Results.** Transfection efficiency was 70 %-90 %. The number of viable cells expressing DUSP9 and cells transfected with the vector with no insert differed slightly 48 hours after transfection. DUSP9 expression significantly reduced the rate of cell migration compared to the control. DUSP9 was detected in the exosomal fraction of CM from DUSP9-expressing cells.

**Conclusion.** The study has shown that exogenous expression of DUSP9 slows down KC cell migration. The result suggests that DUSP9 may possibly regulate metastasis in renal carcinogenesis.

**Keywords:** DUSP9/MKP4 protein phosphatase; kidney carcinoma; cell proliferation and migration; metastasis

**For citation:** Yakubovich EI, Polischouk AG, Evtushenko VI. Exogenous expression of protein phosphatase DUSP9 reduces the rate of migration of kidney carcinoma cells. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):429–436. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-429-436

### **Сведения об авторах**

*Якубович Елена Игоревна*, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории генной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-5413>, [jakubovichelena@mail.ru](mailto:jakubovichelena@mail.ru).

*Полищук Анна Генриховна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории генной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-6588>, [polischouka@mail.ru](mailto:polischouka@mail.ru).

*Евтушенко Владимир Иванович*, д-р. биол. наук, руководитель лаборатории генной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1577-4178>, [mol-biol@yandex.ru](mailto:mol-biol@yandex.ru).

*Yakubovich Elena Igorevna*, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia, jakubovichelena@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-5413>.

*Polischouk Anna Genrixovna*, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia, polischouka@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-6588>.

*Evtushenko Vladimir Ivanovich*, Dr.habil., Head of the Laboratory of Genetic Engineering, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia, mol-biol@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1577-4178>.



Е.А. Зеленский<sup>1</sup>, А.С. Трулев<sup>1</sup>, К.В. Рутто<sup>1</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>1</sup>,  
 А.В. Соколов<sup>1</sup>, Е.П. Киселева<sup>1,2</sup>

## Влияние сульфата цинка на пролиферацию и апоптоз тимоцитов мышей при опухолевом росте

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель исследования.** Изучить влияние перорального приема цинка на функциональную активность тимоцитов при росте перививаемой опухоли гепатомы 22а у мышей.

**Материалы и методы.** Мыши линии СЗНА, начиная с первого дня после подкожной инокуляции клеток сингенной гепатомы 22а, получали сульфат цинка с питьевой водой в концентрации 22 мкг/мл в течение трех недель. На 21 сут опухолевого роста животных выводили из эксперимента, извлекали тимусы, оценивали пролиферативную активность и апоптоз тимоцитов, а также содержание цинка в тимусе. Пролиферацию (распределение тимоцитов по стадиям клеточного цикла) изучали с помощью проточной цитометрии путем окрашивания DAPI. Для исследования апоптоза клетки окрашивали DAPI и YO-PRO. Содержание цинка в тимусе определяли с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии.

**Результаты.** На 21 сут роста опухоли апоптоз тимоцитов увеличивался в 2,5 раза, а доля тимоцитов, находящихся в S фазе (фаза синтеза ДНК), снижалась в 1,8 раза. Апоптоз, главным образом, обнаруживали среди популяции двойных позитивных CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> тимоцитов — было отмечено увеличение в 3,2 раза по сравнению с контролем. Прием цинка нормализовал показатели пролиферативной активности (пролиферативный индекс и долю клеток в S фазе), а также снижал относительное содержание тимоцитов в состоянии апоптоза. Кроме того, прием соли цинка повышал содержание цинка в вилочковой железе.

**Заключение.** Пероральный прием сульфата цинка вызывает торможение инволюции тимуса у мышей с гепатомой 22а и значительно улучшает показатели функциональной активности тимоцитов. У таких животных пролиферативная активность тимоцитов сохраняется на нормальном уровне, а показатели апоптоза существенно ниже, чем у живот-

ных, не получавших соль цинка. Проведенное исследование дает возможность считать пероральный прием соли цинка перспективным средством для разработки новых стратегий по восстановлению тимуса у онкологических больных.

**Ключевые слова:** инволюция тимуса; тимоциты; цинк; гепатома 22а; пролиферация; апоптоз

**Для цитирования:** Зеленский Е.А., Трулев А.С., Рутто К.В., Кудрявцев И.В., Соколов А.В., Киселева Е.П. Влияние сульфата цинка на пролиферацию и апоптоз тимоцитов мышей при опухолевом росте. Вопросы онкологии. 2023;69(3):437–443. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-437-443

### Введение

Тимус — центральный орган иммуногенеза, в котором происходит созревание Т-лимфоцитов. Зрелые лимфоциты выходят из тимуса в кровоток и пополняют пул периферических наивных Т-клеток, поддерживая разнообразие Т-клеточных рецепторов (TCR). Несмотря на возрастную инволюцию, выход лимфоцитов из тимуса продолжается до глубокой старости, хотя и в значительно меньшем количестве, чем в раннем возрасте [1]. Периферические Т-лимфоциты у взрослых представлены в основном клетками памяти, которые защищают организм при повторном попадании патогенов [2]. Однако для ответа на вновь поступающие антигены инфекционной или неинфекционной природы необходимы наивные клетки, образующиеся в тимусе *de novo* или самоподдерживающиеся в течение ограниченного времени путем гомеостатической пролиферации.

Как показали недавние исследования, разнообразие Т-клеточных рецепторов среди периферических Т-лимфоцитов у онкологических больных значительно снижается [3, 4]. Считается, что это происходит вследствие инволюции тимуса, сопровождающей опухолевый рост,

механизмы которой до сих пор не установлены [5]. Нарушение тимопоэза, приводящее к уменьшению выхода зрелых тимоцитов и обеднению Т-клеточного репертуара у пациентов с новообразованиями, снижает эффективность защиты от патогенов и ответа на иммунотерапию [6]. Сохранение тимуса особенно важно при развитии лимфопении, связанной с химио- или рентгенотерапией, которые еще больше усиливают развитие инволюции тимуса [7, 8]. Показано, что для восстановления периферических CD4+ Т-лимфоцитов после химиотерапии необходимы продукция клеток в тимусе и их выход на периферию [9]. Следует отметить, что способность к возобновлению тимопоэза не утрачивается полностью ни с возрастом, ни после применения цитостатиков, хотя она и значительно снижается у лиц старше 50 лет [9].

Для поддержания функционирования тимуса у онкологических больных разрабатываются различные стратегии, включающие введение цитокинов, ростовых факторов, гормонов, стволовых клеток и др. [6, 7, 8]. Недавно нами было показано, что для сохранения массы и клеточности тимуса у животных с перевиваемой гепатомой 22а достаточно применить добавление цинка в питьевую воду [10].

Как показано нами ранее, инволюция тимуса у мышей с гепатомой 22а, как и при многих других опухолях, сопровождается снижением пролиферативной активности тимоцитов и усилением их апоптоза [11–13]. Необходимо было установить, в какой мере дополнительный прием цинка способствует не только сохранению массы тимуса, но также и функциональной активности тимоцитов.

Цель настоящего исследования — изучить влияние перорального приема цинка на пролиферативную способность тимоцитов и их чувствительность к развитию спонтанного апоптоза. В качестве оценочного критерия изучали также содержание цинка в тимусе.

## Материал и методы

В работе использовались мыши-самцы линии СЗНА весом 16–18 г, полученные из питомника «Рапполово». Клеточная линия гепатомы 22а была получена из коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Клетки культивировали в среде DMEM, с добавлением 10 % фетальной сыворотки. Для получения солидных опухолей мышам подкожно инокулировали в область спины  $2 \times 10^5$  клеток сингенной гепатомы 22а в объеме 0,2 мл физиологического раствора. Контрольные животные получали инъекцию только физиологического раствора. Все экспериментальные животные находились на стандартной диете и получали сухой комбикорм ПК-120 (Лабораткорм, Москва, Россия), содержащий 22,5 мг цинка на кг. Для изучения действия цинка животные с опухолями получали *ad libitum* питьевую воду с добавлением сульфата цинка (Sigma) в концентрации 22 мкг/мл с первого дня после инокуля-

ции клеток гепатомы 22а в течение всего периода эксперимента. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

На 21 сут опухолевого роста животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации и извлекали тимус, из которого получали клеточную суспензию для каждой мыши индивидуально. Пролиферативную активность изучали путем анализа клеточного цикла по окрашиванию тимоцитов ДНК-связывающим реагентом 4',6-диамино-2-фенилиндолом DAPI (Biolegend, США) [14]. Клетки фиксировали с помощью охлажденного 70 % раствора этанола и выдерживали при температуре -20 °С 1 ч, после чего однократно отмывали и окрашивали DAPI в конечной концентрации 10 мкг/мл. Результаты получали в виде распределения клеток по фазам ( $G_0G_1$  — фаза покоя и пресинтетическая фаза митоза, одиночный набор ДНК, S — фаза синтеза ДНК, «промежуточный» набор ДНК, а также  $G_2M$  — постсинтетическая фаза и фаза митоза, двойной набор ДНК), выраженном в процентах от общего числа проанализированных клеток. Кроме того, вычисляли пролиферативный индекс по формуле  $(S + G_2M)/G_0G_1$ , где в числителе — сумма пролиферирующих клеток, а в знаменателе — клетки, находящиеся в состоянии покоя. Чтобы отличить одиночные клетки от агрегатов и в последующем удалить их из зоны анализа, оценивали соотношение интенсивности флуоресценции пикового и интегрального сигналов по каналу для DAPI. Для каждого из образцов на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США) анализировали не менее 10 000 одиночных клеток. Данные обрабатывали с помощью программы Kaluza™ версия 2.3 (Beckman Coulter, США) с применением алгоритма Michael H. Fox.

Для исследования апоптоза тимоциты сразу после выделения без предварительных инкубаций окрашивали иодидом YO-PRO-1 (Invitrogen, США) в концентрации 250 нМ и DAPI в концентрации 1 мкг/мл при комнатной температуре в течение 10 мин [15]. С помощью проточного цитофлуориметра в каждом образце анализировали три популяции клеток: неокрашенные — живые клетки; окрашенные YO-PRO-1 — находящиеся в ранней фазе апоптоза; окрашенные DAPI и YO-PRO-1 — в состоянии некроза/поздней фазы апоптоза. Тимоциты фенотипировали с использованием моноклональных антител против CD4 мыши, меченных PE-Cy7 (BD Pharmingen, США), и против CD8, меченных PE-Cy5 (BD Pharmingen), а также соответствующих изотопических контролей.

Содержание цинка в тимусе определяли с помощью метода атомно-абсорбционной спектроскопии. Образцы растворяли в азотной кислоте и проводили измерение по отношению к стандартным растворам цинка (Sigma-Aldrich) на спектрометре ZEE nit 650P (Analytik Jena, Германия). Результат выражали в микрограммах Zn на 1 г сырой массы ткани.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 13.0 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ).

## Результаты

Для оценки пролиферативной активности тимоцитов у животных с гепатомой 22а использовали анализ клеточного цикла. На 21 сут опухолевого роста наблюдали значительное снижение доли тимоцитов в S фазе (фазе синтеза ДНК)

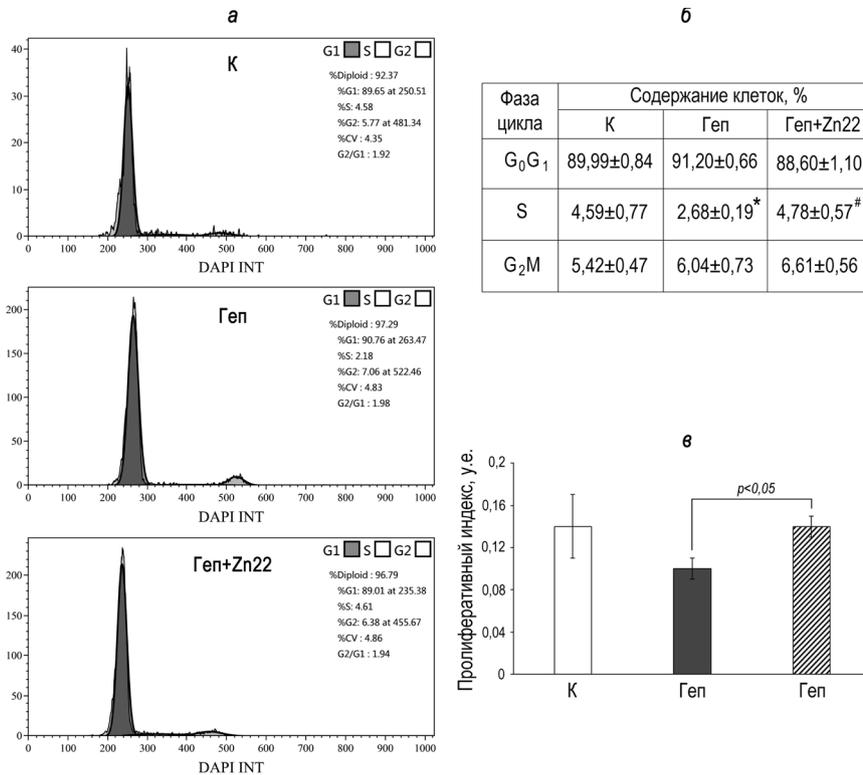


Рис. 1. Влияние приема сульфата цинка на распределение тимоцитов по фазам клеточного цикла у мышей с гепатомой 22а (а) — один из трех репрезентативных экспериментов. По оси ординат: число клеток. По оси абсцисс: интенсивность флуоресценции DAPI; (б) — относительное содержание клеток в разных фазах клеточного цикла, % (M ± m); группы животных: К — контрольные; Геп — животные с гепатомой 22а; Геп + Zn22 — животные с гепатомой 22а, получавшие цинк в концентрации 22 мкг/мл с питьевой водой; в каждой группе 6-7 животных; достоверность различий между группами К и Геп обозначена \* при p < 0,05; достоверность различий между группами Геп и Геп + Zn22 обозначена ## при p < 0,01; (в) — пролиферативный индекс (S + G<sub>2</sub>M)/G<sub>0</sub>G<sub>1</sub>. По оси ординат: пролиферативный индекс, у.е. По оси абсцисс группы животных; n = 6-7, (M ± m). Достоверность различий между группами Геп и Геп + Zn22 обозначена скобкой.

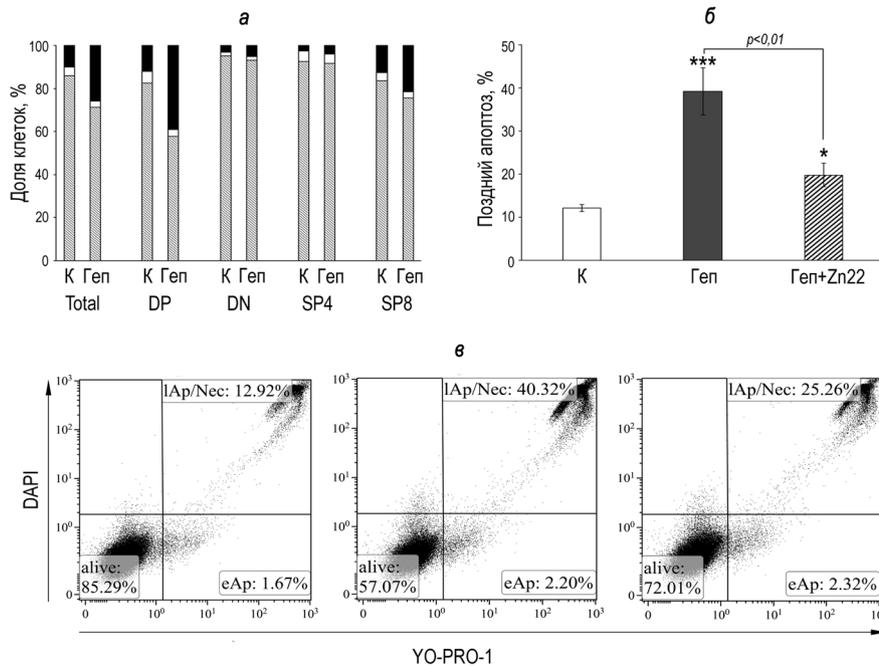


Рис. 2. Влияние приема сульфата цинка на апоптоз тимоцитов у мышей с гепатомой 22а (а) — апоптоз среди разных популяций тимоцитов: Total — все тимоциты, DP — двойные положительные тимоциты с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, DN — двойные отрицательные тимоциты с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, SP4 — единичные положительные тимоциты с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, SP8 — единичные положительные тимоциты с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>. По оси ординат: доля клеток, находящихся в разных фазах апоптоза, %; столбцы черные — клетки в состоянии позднего апоптоза/некроза, белые — в состоянии раннего апоптоза; заштрихованные — живые клетки. По оси абсцисс группы животных: К — контроль, Геп — животные с гепатомой на 21 сут опухолевого роста (n = 6); (б) — влияние приема цинка на апоптоз тимоцитов. По оси ординат: доля клеток в состоянии позднего апоптоза среди DP тимоцитов, %. По оси абсцисс группы животных (n = 6): К — контрольные; Геп — животные с гепатомой 22а; Геп + Zn22 — животные с гепатомой 22а, получавшие цинк в концентрации 22 мкг/мл с питьевой водой, (M ± m). Достоверность различий между группами К и Геп обозначены \*\*\* при p < 0,001, между группами К и Геп+Zn22 обозначены \* при p < 0,05. Достоверность различий между группами Геп и Геп + Zn22 обозначена скобкой; (в) — гистограммы проточной цитометрии одного из репрезентативных экспериментов. По оси ординат: интенсивность флуоресценции DAPI; по оси абсцисс: интенсивность флуоресценции YO-PRO-1; область IAp/Nec — клетки в состоянии позднего апоптоза/некроза, eAp — клетки в состоянии раннего апоптоза, alive — живые клетки.

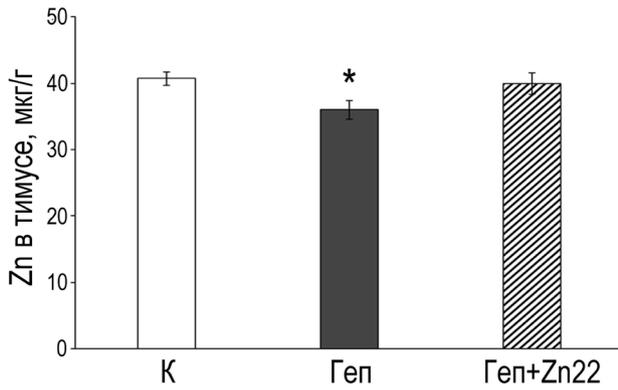


Рис. 3. Влияние приема сульфата цинка на содержание цинка в тимусе у мышей с гепатомой 22а

По оси ординат: содержание цинка по данным атомно-абсорбционной спектрометрии, мкг на г сырой ткани тимуса ( $M \pm m$ ). По оси абсцисс группы животных ( $n = 10$ ): К — контроль; Геп — животные с гепатомой 22а; Геп + Zn22 — животные с гепатомой 22а, получавшие цинк в концентрации 22 мкг/мл с питьевой водой. Достоверность различий между группами К и Геп обозначена \* при  $p < 0,05$ .

(рис. 1 а, б), что подтверждает данные о снижении спонтанной пролиферации тимоцитов, полученные нами ранее с помощью других методов — гистологического и изотопного [11, 13]. У животных с гепатомой 22а, получавших цинк с питьевой водой, относительное содержание тимоцитов в S фазе не отличалось от контрольных показателей (группы мышей без опухоли).

Пролиферативный индекс у животных с гепатомой 22а был также снижен по сравнению с контрольным уровнем, а у опухоленосителей, получавших сульфат цинка, не отличался от показателя у контрольных животных без опухолей (рис. 1, в). При этом достоверных различий по содержанию тимоцитов, находящихся в других фазах клеточного цикла — фазе покоя ( $G_0G_1$ ) и поздней фазе синтеза ДНК/начале митоза ( $G_2M$ ) между тремя группами животных — не выявлено (рис. 1, а, б).

При исследовании апоптоза тимоцитов у животных с гепатомой 22а было выявлено значительное увеличение доли клеток, находящихся в поздней фазе апоптоза, по сравнению с тем же показателем у контрольных животных без опухолей ( $10 \pm 0,9$  % в контроле и  $25,9 \pm 6,1$  % у животных опухоленосителей  $p < 0,05$ ,  $n = 6$ ). При этом относительное содержание клеток, находящихся в фазе раннего апоптоза, не менялось (рис. 2, а). Эти результаты подтверждают данные, полученные нами ранее с помощью других методов — морфологического анализа и дифениламинового теста [11, 12].

Для того, чтобы установить, какие популяции тимоцитов наиболее подвержены развитию апоптоза при росте гепатомы 22а, был проведен субпопуляционный анализ. Оказалось, что достоверное повышение апоптоза наблюдалось только среди двойных позитивных клеток (DP) и не вы-

являлось среди других популяций: двойных негативных (DN) и единичных позитивных (SP4 и SP8) (рис. 2, а). Причем среди DP клеток было существенно увеличено относительное содержание тимоцитов, находящихся в фазе позднего, но не раннего апоптоза (рис. 2, а, б) Прием цинка заметно снижал повышенный уровень позднего апоптоза среди DP тимоцитов у животных с гепатомой 22а, хотя он и оставался выше контрольного уровня (у мышей без опухолей) (рис. 2, б, в).

Таким образом, у животных на 3 неделе роста гепатомы 22а наблюдали выраженные нарушения тимопоэза (снижение пролиферативной активности и усиление апоптоза тимоцитов), показатели которых оставались близкими к нормальному уровню в том случае, если эти животные дополнительно получали цинк с питьевой водой.

Далее необходимо было ответить на вопрос, как дополнительный прием цинка влияет на содержание цинка в тимусе и в какой мере функциональные изменения тимоцитов связаны с этим показателем. При исследовании общего содержания цинка в тимусе с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии было выявлено снижение этого показателя в группе мышей с гепатомой 22а и отсутствие снижения в группе животных, получавших цинк (рис. 3).

## Обсуждение

Цинк является одним из важнейших микроэлементов. Он является либо структурным элементом, либо используется для активации более чем 300 ферментов, а также входит в состав еще большего числа транскрипционных факторов и других металлопротеинов [16–18]. Цинк необходим для пролиферации и дифференцировки всех клеток, но особенно для Т-лимфоцитов. Он содержится в ДНК и РНК полимеразах, тимидин киназе, а также в тимусной терминальной нуклеотидилтрансферазе (TdT), участвующей в реаранжировке генов Т-клеточного рецептора (TCR). Кроме того, цинк считается физиологическим ингибитором апоптоза. Он проявляет действие на разных этапах этого процесса, в т. ч., блокирует активацию каспаз, необходимых для запуска и реализации апоптоза [19].

Одним из характерных проявлений дефицита цинка в организме животных является инволюция тимуса, сопровождающаяся снижением числа тимоцитов и увеличением апоптоза среди DP клеток [20]. Восполнение пищевого дефицита цинка нормализует показатели апоптоза тимоцитов [21]. Прием цинка с питьевой водой восстанавливает массу и клеточность тимуса у старых мышей [22, 23], а также повышает у них пролиферативный ответ тимоцитов на митогены и цитокины [24].

В проведенных нами исследованиях впервые удалось установить, что прием цинка с питьевой водой животными с гепатомой 22а не только сохраняет массу и клеточность тимуса, как показано ранее [10], но также способствует сохранению функциональной активности тимоцитов, поддерживая их пролиферативную способность и препятствуя развитию апоптоза.

Полученные данные позволили сделать предположение о том, что инволюция тимуса при росте гепатомы 22а связана с дефицитом цинка, а коррекция уровня содержания цинка препятствует прогрессированию негативных процессов в вилочковой железе. Поэтому на следующем этапе работы проводилась оценка уровня содержания цинка в тимусе и его изменения после дополнительного приема цинка. Было впервые показано, что содержание цинка в тимусе мышей с гепатомой 22а снижено, а после приема цинка восстанавливается до контрольного уровня. Однако степень изменений этого показателя у животных с гепатомой 22а была слабо выражена — снижение в 1,1 раза по отношению к контрольным значениям, что ставит под сомнение взаимосвязь инволюции тимуса с недостаточностью цинка в тимусе. Для сравнения другие показатели изменялись более значительно: апоптоз среди DP тимоцитов увеличивался в 3,2 раза, число клеток в S фазе снижалось в 1,8 раза, а масса и клеточность тимуса, как показано ранее, снижались в 3 раза [10].

Это несоответствие можно объяснить следующим образом. Измерение содержания цинка в тимусе проводили с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии. Этот метод определяет содержание общего цинка, состоящего из двух основных пулов: одного, фиксированного, структурно связанного с металлопротеинами и хелатируемого, составляющего 80–90 % клеточного цинка, и другого, значительно меньшего по содержанию, динамичного, так называемого лабильного пула цинка, который легко изменяется при дефиците или избытке ионов данного металла [17]. Лабильный пул цинка обычно выявляют с помощью флуоресцентных проб и именно с этим пулом внутриклеточного цинка связывают регуляцию апоптоза [19]. Содержание общего цинка в тимусе, по-видимому, является недостаточно информативным показателем и не отражает те негативные процессы, которые сопровождают процесс инволюции этого органа.

Таким образом, изучение содержания общего цинка не выявило существенных данных, подтверждающих роль внутритимусного дефицита этого микроэлемента в развитии инволюции вилочковой железы. Однако после приема сульфата цинка мы наблюдали у мышей с гепатомой 22а значительное улучшение

функциональных показателей тимоцитов, таких как повышение пролиферативной активности и снижение апоптоза.

Усиление апоптоза тимоцитов характерно не только для роста гепатомы 22а, но наблюдается также при многих других перевиваемых опухолях [5, 25, 26]. У животных с раком молочной железы или карциномой Эрлиха повышение этого показателя связано со снижением соотношения про-апоптотических и анти-апоптотических белков Bcl-2/Bax в тимоцитах [5, 25]. В то же время известно, что добавление цинка может повышать соотношение Bcl-2/Bax и тем самым ингибировать развитие апоптоза в клетках U937 *in vitro* [27]. На основании данных литературы можно предположить, что основным механизмом положительного действия заключается в ингибирующем влиянии цинка на апоптоз и от этого зависит нормализация остальных показателей.

### Заключение

В работе проведен анализ положительного действия ионов цинка на вилочковую железу при росте сингенной перевиваемой гепатомы 22а и впервые показано, что пероральный прием сульфата цинка позволяет значительно улучшить такие функциональные показатели, как пролиферация и жизнеспособность тимоцитов. Прием цинка имеет большие перспективы для коррекции нарушений функций тимуса и нормализации лимфопении у онкологических больных. В литературе уже описан положительный опыт перорального применения высоких доз цинка для восстановления функций тимуса у больных множественной миеломой после пересадки гемопоэтических стволовых клеток [28]. Клиническая востребованность новых стратегий по восстановлению функций тимуса у больных с различными новообразованиями обуславливает необходимость дальнейшего исследования механизмов действия солей цинка на процессы созревания и дифференцировки тимоцитов.

### Благодарности

Авторы приносят благодарность доктору биологических наук, профессору Л.В. Пучковой и кандидату биологических наук Ю.А. Орлову за ценные советы и помощь в определении цинка.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках плановой темы НИР ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2022-0005 (рег. № 122020300186-5).

*Участие авторов*

Зеленский Е.А. — постановка экспериментов, работа с животными, статистический анализ, подбор литературы;

Трулев А.С. — ведение культуры клеток;

Рутто К.В. — работа с иллюстрациями;

Кудрявцев И.В. — учет результатов с помощью проточной цитометрии;

Соколов А.В. — обсуждение результатов, написание статьи;

Киселева Е.П. — автор идеи, дизайн исследования, написание статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol*. 2010;131:497–503. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04209.x.
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018;48(2):202–213. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.007.
- Liu YY, Yang QF, Yang JS, et al. Characteristics and prognostic significance of profiling the peripheral blood T-cell receptor repertoire in patients with advanced lung cancer. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1423–1431. doi:10.1002/ijc.32145.
- Guo L, Bi X, Li Y, et al. Characteristics, dynamic changes, and prognostic significance of TCR repertoire profiling in patients with renal cell carcinoma. *J Pathol*. 2020;251(1):26–37. doi:10.1002/path.5396.
- Carrio R, Lopez DM. Insights into thymic involution in tumor-bearing mice. *Immunol Res*. 2013;57(1-3):106–114. doi:10.1007/s12026-013-8446-3.
- Cardinale A, De Luca CD, Locatelli F, et al. Thymic function and T-cell receptor repertoire diversity: implications for patient response to checkpoint blockade immunotherapy. *Front Immunol*. 2021;12:752042. doi:10.3389/fimmu.2021.752042.
- Kinsella S, Dudakov JA. When the damage is done: injury and repair in thymus function. *Front Immunol*. 2020;11:1745. doi:10.3389/fimmu.2020.01745.
- Velardi E, Tsai JJ, van den Brink MRM. T cell regeneration after immunological injury. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:277–291. doi:10.1038/s41577-020-00457-z.
- Hakim FT. Age-dependent incidence, time course, and consequences of thymic renewal in adults. *J Clin Invest*. 2005;115:930–939. doi:10.1172/JCI22492.
- Зеленский Е.А., Рутто К.В., Соколов А.В., Киселева Е.П. Прием цинка тормозит развитие инволюции тимуса при опухолевом росте у мышей. *Вопросы онкологии*. 2021;67(3):436–441 [Zelenskiy EA, Rutto KV, Sokolov AV, Kisseleva EP. Zinc supplementation prevents the development of thymic involution induced by tumor growth in mice. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(3):436–41 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-436-441.
- Киселева Е.П., Суворов А.Н., Огурцов Р.П. Роль апоптоза в процессе инволюции тимуса при росте сингенной пересаживаемой опухоли у мышей. *Известия АН Серия Биологическая*. 1998;(2):172–179 [Kisseleva EP, Suvorov AN, Ogurtsov RP. The role of apoptosis in the thymic involution during growth of the syngeneic transplanted tumor in mice. *Biology Bulletin*. 1998;25(2):129–135].
- Киселева Е.П., Огурцов Р.П., Доценко Е.К. Влияние метаболических факторов на апоптоз тимоцитов при опухолевом росте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(5):558–561 [Kisseleva EP, Ogurtsov RP, Dotsenko EK. Effect of metabolic factors on apoptosis in thymocytes during tumor growth. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003;135(5):475–477].
- Зеленский Е.А., Рутто К.В., Кудрявцев И.В. и др. Содержание железа и пролиферация клеток в тимусе и селезенке мышей при росте гепатомы 22А. *Цитология*. 2021;63(2):116–126 [Zelenskiy EA, Rutto KV, Kudryavtsev IV, et al. Iron content and cellular proliferation in thymus and spleen of hepatoma 22a bearing mice. *Cell and Tissue Biology*. 2021;15(4):393–401]. doi:10.1134/S1990519X21040118.
- Darzynkiewicz Z, Huang X. Analysis of cellular DNA content by flow cytometry. *Current Protocols in Immunology*. 2004. Chapter 5: Unit 5.7. doi:10.1002/0471142735.im0507s60.
- Mindukshev I, Kudryavtsev I, Serebriakova M, et al. Flow cytometry and light scattering technique in evaluation of nutraceuticals. *Nutraceuticals*. 2016:319–32. doi:10.1016/B978-0-12-802147-7.00024-3.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993;73:79–118. doi:10.1152/physrev.1993.73.1.79.
- Haase H, Rink L. Zinc signals and immune function. *BioFactors*. 2014;40:27–40. doi:10.1002/biof.1114.
- Wang C, Zhang R, Wei X et al. Metalloimmunology: the metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol*. 2020;145:187–241. doi:10.1016/bs.ai.2019.11.007.
- Truong-Tran AQ, Carter J, Ruffin RE, et al. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biometals*. 2001;14(3-4):315–330. doi:10.1023/a:1012993017026.
- King LE, Frenzel JW, Mann JJ, et al. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. *J Am College Nutr*. 2005;24:494–502. doi:10.1080/07315724.2005.10719495.
- Kido T, Suka M, Yanagisawa H. Effectiveness of interleukin-4 administration or zinc supplementation in improving zinc deficiency-associated thymic atrophy and fatty degeneration and in normalizing T cell maturation process. *Immunology*. 2022;165(4): 445–459. doi:10.1111/imm.13452.
- Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, et al. Reversibility of the thymus involution and of age-related peripheral immune dysfunction by zinc supplementation in old mice. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17(9):703–718. doi:10.1016/0192-0561(95)00059-b.
- Wong CP, Song Y, Elias VD, et al. Zinc supplementation increases zinc status and thymopoiesis in aged mice. *J Nutr*. 2009;139(7):1393–1397. doi:10.3945/jn.109.106021.
- Saha AR, Hadden EM, Hadden JW. Zinc induces thymulin secretion from human thymic epithelial cells in vitro and augments splenocyte and thymocyte responses in vivo. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17:729–733. doi:10.1016/0192-0561(95)00061-6.
- Mandal D, Bhattacharyya A, Lahiry L, et al. Failure in peripheral immuno-surveillance due to thymic atrophy: importance of thymocyte maturation and apoptosis in adult tumor-bearer. *Life Sciences*. 2005;77:2703–2716. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.038.
- Song Y, Yu R, Wang C, et al. Disruption of the thymic microenvironment is associated with thymic involution of transitional cell cancer. *Urol Int*. 2014; 92(1):104–115. doi:10.1159/000353350.
- Fukamachi Y, Karasaki Y, Sugiura T, et al. Zinc suppresses apoptosis of U937 cells induced by hydrogen peroxide through an increase of the Bcl-2/Bax ratio. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;246(2):346–369. doi:10.1006/bbrc.1998.8621.

28. Iovino L, Mazziotta F, Carulli G, et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4<sup>+</sup> naive lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leuk Res.* 2018;70:20-24. doi:10.1016/j.leukres.2018.04.016.

Поступила в редакцию 24.11.2022  
 Прошла рецензирование 20.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*E.A. Zelenskiy<sup>1</sup>, A.S. Trulioff<sup>1</sup>, K.V. Rutto<sup>1</sup>,  
 I.V. Kudryavtsev<sup>1</sup>, A.V. Sokolov<sup>1</sup>, E.P. Kisseleva<sup>1,2</sup>*

### **The influence of zinc sulfate on proliferation and apoptosis of thymocytes from tumor-bearing mice**

<sup>1</sup>FSBSI Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Aim.** To investigate the influence of zinc supplementation on functional activity of thymocytes during the growth of transplanted tumor hepatoma 22a in mice.

**Materials and Methods.** Inbred C3HA mice received zinc sulfate in drinking water at a concentration of 22 µg/mL for three weeks, beginning on the first day after subcutaneous inoculation of syngeneic hepatoma 22a cells. On the 21st day of tumor growth,

the mice were euthanized, and their thymuses were extracted and evaluated for thymocyte proliferative activity, apoptosis, and zinc content. Proliferation (cell cycle analysis) was performed using DAPI staining for flow cytometry. Cell apoptosis was evaluated using DAPI and YO-PRO staining. Zinc content in the thymus was measured using atomic absorption spectroscopy.

**Results.** At 21 days of tumor growth, thymocyte apoptosis increased 2.5-fold, while the proportion of thymocytes in S phase (DNA synthesis phase) decreased 1.8-fold. Apoptosis was mainly observed in the population of double-positive CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> thymocytes, showing a 3.2-fold increase compared to the control. Zinc supplementation normalized the proliferative activity (proliferative index and proportion of cells in S phase) and reduced the relative proportion of thymocytes in apoptosis. Additionally, zinc sulfate supplementation increased the zinc content in the thymus.

**Conclusion.** Oral zinc supplementation inhibits thymus involution in mice with hepatoma 22a and significantly improves the functional activity of thymocytes. Such mice maintain normal levels of proliferative activity of thymocytes, and exhibit substantially lower rates of apoptotic cells than animals not receiving zinc sulfate. This study suggests that oral zinc supplementation is a promising strategy for developing new approaches for thymus regeneration in cancer patients.

**Keywords:** thymic involution; thymocytes; zinc; hepatoma 22a; proliferation; apoptosis

**For citation:** Zelenskiy EA, Trulioff AS, Rutto KV, Kudryavtsev IV, Sokolov AV, Kisseleva EP. The influence of zinc sulfate on proliferation and apoptosis of thymocytes from tumor-bearing mice. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):437-443. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-437-443

#### **Сведения об авторах:**

*Зеленский Евгений Александрович*, аспирант отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12; ez1506@mail.ru.

*Трулев Андрей Сергеевич*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12; trulioff@gmail.com.

*Кудрявцев Игорь Владимирович*, канд. биол. наук, доц., заведующий лабораторией клеточной иммунологии отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12; igorek1981@yandex.ru.

*Рутто Кристина Валерьевна*, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12, krispins-90@mail.ru.

*Соколов Алексей Викторович*, д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12; biochemsokolov@gmail.com.

*Киселева Екатерина Прохоровна*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д.12; профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47; ekissele@yandex.ru.

*Zelenskiy Evgeny Aleksandrovich*, PG student, Department of Immunology, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia, email: ez1506@mail.ru.

*Trulioff Andrey Sergeevich*, PhD (Bio.), Senior Researcher, Department of Immunology, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia, email: trulioff@gmail.com.

*Rutto Kristina Valerievna*, PhD (Bio.), Researcher, Department of Immunology, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia, email: krispins-90@mail.ru

*Kudryavtsev Igor Vladimirovich*, PhD (Bio.), Assoc. Prof., Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Department of Immunology, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia, email: igorek1981@yandex.ru.

*Sokolov Alexey Viktorovich*, DSc (Bio.), Head of the Laboratory of Biochemical Genetics, Department of Molecular Genetics, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia, email: biochemsokolov@gmail.com.

*Kisseleva Ekaterina Prochorovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Department of Immunology, FSBSI Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia; Professor of Medical Microbiology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47 Piskarevsky Prospekt, Saint-Petersburg, 195067, Russia, email: ekissele@yandex.ru.



*И.В. Кондакова<sup>1</sup>, Е.Е. Середа<sup>1,2</sup>, Г.В. Какурина<sup>1,2</sup>, Е.А. Сиденко<sup>1,2</sup>,  
Д.А. Коршунов<sup>1</sup>, А.Л. Чернышова<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>*

## Прогностическое значение определения активности и уровня иммунных субъединиц протеасом при раке эндометрия

<sup>1</sup>НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

**Введение.** Рак эндометрия (РЭ) является одной из ведущих онкогинекологических патологий в России. Необходима разработка новых критериев прогноза течения рака эндометрия, в которые могут войти показатели протеасом — мультисубъединичных протеолитических комплексов, которые играют важную роль в развитии злокачественных новообразований.

**Цель исследования.** Оценка прогностической значимости активности протеасом и уровня иммунных субъединиц протеасом LMP2 и LMP7 в отношении общей и безрецидивной выживаемости при раке эндометрия.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 90 больных раком эндометрия I-III стадии. Химотрипсинподобную активность (ХТА) протеасом определяли в опухолевой и неизменной тканях эндометрия по гидролизу флуорогенного олигопептида Suc-LLVY-AMC (Sigma). Содержание иммунных субъединиц протеасом LMP2 и LMP7 определяли методом Вестерн блоттинг. Статистический анализ проводился с использованием общепринятых методов в программе Statistica 12.0.

**Результаты.** Выявлено увеличение химотрипсинподобной активности протеасом в опухолевой ткани по сравнению с неизменным эндометрием (80,42 Ед/мг (42,0; 150,0) и 44,80 Ед/мг (22,7; 87,3) соответственно), а также в опухолях III стадии по сравнению с I и II стадиями. В ткани РЭ наблюдалось увеличение содержания LMP2 и LMP7 субъединиц по отношению к неизменной ткани. Однофакторный анализ показателей протеасом показал, что с 3-летней безрецидивной выживаемостью больных раком эндометрия связана химотрипсинподобная активность протеасом, а с общей выживаемостью — содержание субъединицы LMP2 протеасом. В частности, ХТА протеасом более чем  $80,42 \times 10^3$  Ед/мг

белка в ткани опухоли является неблагоприятным фактором прогноза безрецидивной выживаемости при РЭ, а уровень субъединицы LMP-2 более 120 % по сравнению с окружающей неизменной тканью является неблагоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости.

**Заключение.** ХТА протеасом и содержание субъединицы LMP2 в опухолевой ткани можно рассматривать в качестве дополнительных критериев прогноза риска рецидивирования и общей выживаемости.

**Ключевые слова:** рак эндометрия; прогноз безрецидивной и общей выживаемости, химотрипсинподобная активность протеасом; субъединицы LMP2 и LMP7 протеасом

**Для цитирования:** Кондакова И.В., Середа Е.Е., Какурина Г.В., Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Прогностическое значение определения активности и уровня иммунных субъединиц протеасом при раке эндометрия. Вопросы онкологии. 2023;69(3):444–451. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-444-451

### Введение

Рак эндометрия (РЭ) является одной из ведущих онкологических патологий, достигая 8 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин и характеризуется высоким приростом абсолютного числа пациентов (15,6 %) за последние 5 лет [1]. Как правило, РЭ диагностируется на ранних стадиях, что позволяет достигать хороших результатов лечения и высокую общую пятилетнюю выживаемость (75-83 %). Показатель одногодичной летальности в России по данному заболеванию составил 8,5 % в 2020 г., однако велика частота развития рецидивов, что определяет актуальность поиска дополнительных факторов неблагоприятного прогноза при раке тела матки [1, 2].

На сегодняшний день общепризнанными факторами прогноза течения РЭ являются стадия заболевания, морфологические варианты опухоли, наличие лимфоваскулярной инвазии [3]. Тем не менее, у пациентов с одинаковыми морфологическими формами РЭ могут быть разные результаты лечения, что определяет важность прогнозирования исхода заболевания. На роль прогностических факторов РЭ могут претендовать многие биологически активные молекулы, участвующие в патогенезе этого заболевания. В частности, в качестве критериев прогноза течения заболевания у пациенток с раком тела матки было предложено исследование уровня онкологических маркеров СА-125, HE4, DJ-1, DKK-1 [2]. Предпринимаются попытки разработать молекулярную классификацию РЭ, которая может быть востребована для лечения новообразований [4]. Однако окончательно вопрос прогноза клинического течения РЭ в настоящее время не решен, для чего необходим поиск новых молекулярных маркеров, связанных с возникновением рецидивов и исходами заболевания.

Характерной чертой злокачественных опухолей, включая РЭ, является высокий уровень метаболизма, что определяется интенсивностью таких процессов, как высокая пролиферативная активность и инвазивный рост. Чтобы поддерживать динамическое равновесие белков в течение этих процессов, необходима высокая активность протеолиза в опухолевых клетках [5, 6]. Ранее нами было показано в ткани РЭ увеличение активности протеасом — внутриклеточных мультисубъединичных структур, обладающих тремя протеолитическими активностями: трипсинподобной, химотрипсинподобной и каспазаподобной, которые реализуются конститутивными субъединицами протеасом [6, 7]. Протеасомы разрушают до 80–90 % всех внутриклеточных белков и представлены различными формами, отличающимися структурой и механизмами распознавания и утилизации белков [8]. В некоторых случаях конститутивные субъединицы протеасом замещаются на иммунные LMP2, MECL-1 и LMP7 субъединицы, которые могут как продуцировать иммуногенные пептиды для их презентации главным комплексом гистосовместимости I класса, так и выполнять неиммунные функции [9]. Показано, что иммунные протеасомы поддерживают протеостаз, и особенно их роль велика при воспалении и других патологических процессах, в частности при онкологических заболеваниях [10, 11]. Вероятно, протеасомы могут влиять на течение онкологического процесса и использоваться в качестве факторов прогноза течения заболевания.

Цель исследования состояла в оценке прогностической значимости активности протеасом и

уровня иммунных субъединиц LMP2 и LMP7 в отношении 3-х летней общей и безрецидивной выживаемости больных РЭ.

### Материал и методы

В исследование вошло 90 больных РЭ I–III стадии, средний возраст  $56,55 \pm 10,45$  года, проходивших лечение в клинике НИИ онкологии НИМЦ. Во всех случаях опухоли имели гистологическое строение эндометриоидного рака разной степени дифференцировки. В репродуктивном периоде находилось 20 пациенток (22 %), в постменопаузе 70 пациенток (78 %). Распределение больных РЭ по стадии заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки представлено в табл. 1.

**Таблица 1. Распределение больных РЭ по стадии заболевания, гистологическому типу и степени дифференцировки опухоли**

Показатель	Количество больных абс. (%)
Стадия заболевания	
I	70 (78 %)
II	12 (13 %)
III	8 (9 %)
Гистологический тип	
эндометриоидный	87 (97 %)
неэндометриоидный	3 (3 %)
Степень дифференцировки	
высокая	16 (18 %)
умеренная	58 (64 %)
низкая	16 (18 %)

Таким образом, основную долю больных, включенных в исследование, составили пациентки постменопаузального периода с эндометриоидным типом РЭ, I стадией заболевания и умеренной степенью дифференцировки опухоли.

Все пациенты до настоящего исследования не получали никакого специального лечения. Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 36 мес., среднее время наблюдения — 18 мес. При анализе выживаемости расчет проводился на третий год после проведения операции с учетом выбывших из-под наблюдения больных и умерших от сопутствующих не онкологических заболеваний. Продолжительность жизни (общую и безрецидивную) исчисляли в месяцах с момента проведенного радикального хирургического вмешательства до времени последнего посещения пациентом онколога или выявления исхода (умер либо прогрессирование в виде развития рецидивов) на этапах динамического наблюдения. Следует отметить, что из 90 пациентов, включенных в исследование, в течении 3-летнего периода рецидивы развились у 11,1 % пациенток. При этом показатели общей 3-летней выживаемости составили 96,7 % (летальный исход был зафиксирован только у 3 пациентов, включенных в исследование).

Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Было получено разрешение этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ на проведение работы (протокол № 5 от 14.03.2018). Всеми пациентами было дано информированное согласие на проведение исследования.

Материалом для исследования служили образцы опухолевой и гистологически неизменной ткани, взятые

интраоперационно при выполнении радикального оперативного вмешательства. Гистологически неизменная ткань находилась на расстоянии не менее 1 см от границы опухоли. Образцы тканей замораживали и хранили при -80 °С не более 8 мес.

Получение осветленных гомогенатов. Для получения осветленных гомогенатов замороженные образцы ткани (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСl буфере (рН = 7,5), содержащем 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10000 g и 4 °С.

Определение активности протеасом. Химотрипсинподобную активность (ХТА) протеасом определяли в осветленных гомогенатах опухолевой и неизменной ткани эндометрия по гидролизу флуорогенного олигопептида Suc-LLVY-AMC (Sigma), утилизирующегося химотрипсинподобными центрами протеасом [12]. Для оценки активности примесных протеаз применяли специфический ингибитор протеасом — MG132 (Sigma). За единицу активности протеасом принимали количество фермента, при котором гидролизуется 1 нмоль Suc-LLVY-AMC в течение 1 мин. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Электрофорез. Электрофоретическое разделение белков для последующего Вестерн-блоттинга проводили по Laemmli в 13 % полиакриламидном геле. Пробы наносили в буфере, содержащем 0,0625 М трис-НСl (рН 6,8), 2 % SDS, 5 % 2-меркаптоэтанол, 10 % глицерин, 0,01 % бромфеноловый синий.

Вестерн блоттинг. После электрофореза осуществляли перенос полипептидов на PVDF-мембрану (Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию проводили согласно протоколу для «SNAP i.d.» (Millipore, США) с первичными антителами к субъединицам LMP7, LMP2 протеасом и к β-актину, а также вторичными антителами goat anti-mouse IgG-horseradish peroxidase (HRP) и goat anti-rabbit IgG-HRP (Santa Cruz Biotechnology, США) в разведениях, рекомендованных производителем. Затем мембрану подвергали обработке системой хемилюминесцентной детекции ECL (GE Healthcare, Великобритания). Плотность полос оценивали с помощью компьютерной программы «ImageJ». Стандартизация проводилась относительно β-актина. Результаты выражали в процентах от содержания субъединиц протеасом в неизменной ткани.

Статистический анализ. Результаты в табл. представлены в виде Me (Q1;Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили; при статистической обработке полученных результатов, помимо методов описательной статистики, использовались перечисленные ниже методы анализа: критерий Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения выборки; критерий Манна-Уитни для оценки значимости различий между независимыми выборками при распределении, отличном от нормального. Различия считались значимыми при p < 0,05. Прогностическая значимость признаков в отношении 3-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных РЭ оценена с помощью программы Survival Analysis, Statistica 12.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана-Майера. Для сравнения показателей выживаемости в группах был использован обобщенный критерий Гехана-Вилкоксона.

## Результаты

В результате проведенного исследования выявлено увеличение активности протеасом в злокачественной ткани эндометрия по сравнению

с соответствующей неизменной тканью. При анализе особенностей изменения ХТА протеасом при РЭ в зависимости от стадии заболевания показано значительное увеличение активности при III стадии РЭ по сравнению со стадией I и II (табл. 2).

**Таблица 2. Химотрипсинподобная активность (ХТА) протеасом (Ед/мг) в неизменном и малигнизированном эндометрии**

	Число больных	ХТА протеасом	p
Рак эндометрия (I-III стадии)	90	80,42 (42,0; 150,0)	P1 = 0,000
Рак эндометрия (I стадия)	69	75,99 (35,57; 114,33)	P1 = 0,000; P2 = 0,036
Рак эндометрия (II стадия)	12	88,49 (55,33; 127,8)	P1 = 0,000; P2 = 0,042
Рак эндометрия (III стадия)	9	117,35 (71,54; 214,50)	P1 = 0,000
Неизменная ткань	90	44,80 (22,7; 87,3)	

Примечание: P1— значимость различий по сравнению с неизменной тканью эндометрия; P2 — значимость различий по сравнению с III стадией рака эндометрия

Определение экспрессии иммунных субъединиц протеасом LMP2 и LMP7 было проведено методом Вестерн-блоттинг (рис. 1А). В ткани РЭ наблюдалось увеличение содержания LMP2 до 120,0 % (35,0;152,98) и LMP7 — 138,0 % (75,40;285,34) по отношению к неизменной ткани (рис. 1Б). Такое повышение их количества говорит об изменении функционирования протеасомной системы при РЭ и, вероятно, играет важную роль в развитии опухоли.

Для того, чтобы оценить прогностическую значимость показателей протеасомной системы при РЭ, провели их сопоставление с трехлетней безрецидивной и общей выживаемостью.

В качестве референсных уровней, позволяющих разделить показатели протеасом на высокие и низкие, были выбраны медианные значения ХТА протеасом и содержания иммунных LMP субъединиц протеасом в опухолевой ткани больных РЭ (табл. 1, рис. 1Б). Проведенный анализ выживаемости показал, что статистически значимыми факторами в отношении 3-летней безрецидивной выживаемости у больных РЭ является ХТА протеасом, а в отношении 3-летней общей выживаемости — уровень субъединицы протеасом LMP2 (табл. 3).

Установлено, что уровень ХТА протеасом более чем  $80,42 \times 10^3$  Ед/мг белка в ткани опухоли является неблагоприятным фактором прогноза безрецидивной выживаемости при РЭ (рис. 2А). Также получены результаты, подтверждающие связь содержания иммунной субъединицы LMP2 протеасом в ткани

РЭ с 3-летней общей выживаемостью больных (рис. 2Б). Высокий уровень субъединицы LMP-2 (более 120 %) по сравнению с окружающей неизменной тканью является неблагоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости.

Вероятно, иммунные протеасомы, содержащие LMP2-субъединицу, в злокачественной ткани могут более эффективно расщеплять белки, выполнив свои функции во множестве клеточных процессов, для обеспечения жизнедеятельности опухолевых клеток.

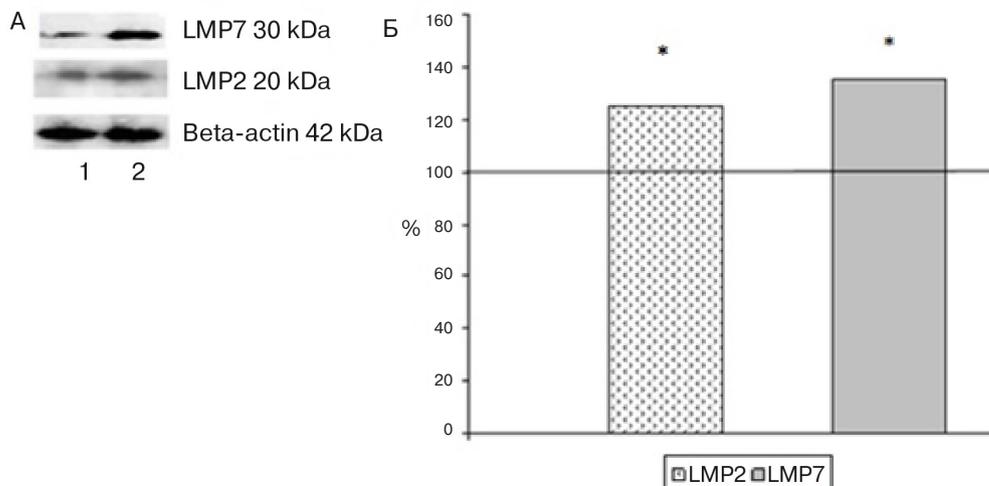


Рис. 1. Содержание LMP7 и LMP2 субъединиц протеасом в малигнизированном эндометрии. А — результаты определения уровня субъединиц в неизменной (1) и опухолевой (2) тканях эндометрия методом Вестерн-блоттинг. Б — процентное содержание субъединиц LMP7 и LMP2 в ткани РЭ. За 100 % принята экспрессия субъединиц в неизменной ткани

Таблица 3. Однофакторный анализ показателей протеасом, связанных с 3-летней безрецидивной и общей выживаемостью у больных раком эндометрия

Факторы	% пациентов	Кумулятивная доля выживших, (%)	
		3-летняя Безрецидивная выживаемость	3-летняя Общая выживаемость
Химотрипсинподобная активность протеасом менее / = 80,42 × 103 Ед/мг более 80,42 × 103 Ед/мг	45,6 54,4	p = 0,048 91 % 72 %	p = 0,28 100 % 94 %
Экспрессия субъединицы LMP7 менее / = 138 % более 138 %	33 67	p = 0,82 90 % 89 %	p = 0,81 97 % 97 %
Экспрессия субъединицы LMP2 менее / = 120 % более 120 %	82 18	p = 0,27 89 % 94 %	p = 0,03 97 % 67 %

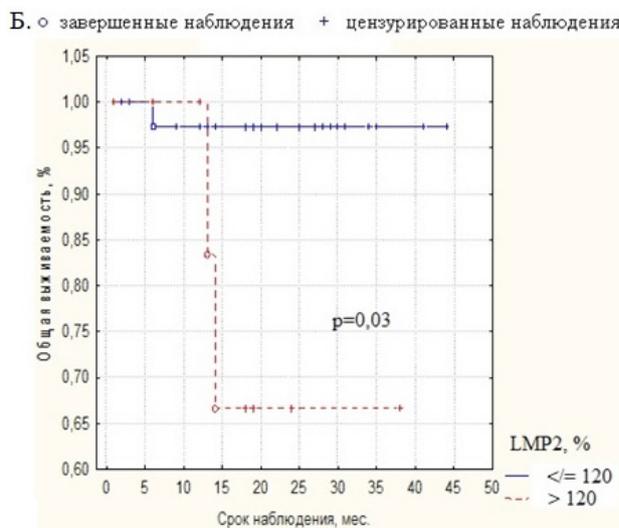
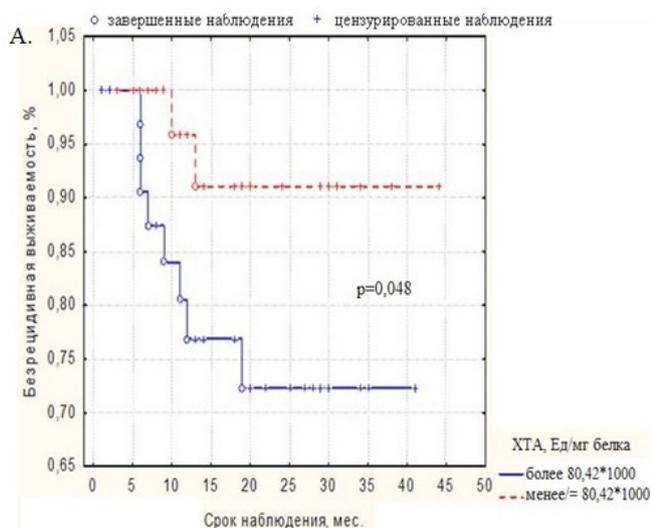


Рис. 2. Показатели 3-летней безрецидивной (А) и общей (Б) выживаемости больных раком эндометрия в зависимости от химотрипсинподобной активности протеасом и уровня протеасомной субъединицы LMP2

## Обсуждение

Относительное содержание протеасом в клетке, их состав и активность изменяются в соответствии с внутриклеточными условиями, что становится возможным благодаря взаимодействию протеасом с большим количеством белков. Протеасомы принимают участие в реализации и контроле таких процессов как транскрипция, пролиферация, апоптоз, передача сигналов, которые играют важную роль злокачественной трансформации и дальнейшей опухолевой прогрессии [13, 14]. В связи с этим было проведено изучение ХТА и уровня иммунных субъединиц протеасом в ткани РЭ в связи с исходами заболевания.

РЭ является наиболее частой злокачественной опухолью женских репродуктивных органов [1]. В то же время при этой патологии показатели 5-летней общей выживаемости достаточно высоки в том случае, если опухоли локализованы в матке ( $\geq 95\%$ ) [15]. Поскольку в представленное исследование вошли пациентки, в основном, с первой стадией опухолевого процесса, наблюдалось малое количество неблагоприятных исходов при изучении общей выживаемости.

Показано увеличение ХТА протеасом и содержания LMP2 и LMP7 субъединиц протеасом в опухолевой ткани по сравнению с неизменным эндометрием и при увеличении стадии заболевания. Увеличение активности протеасом в ткани РЭ по сравнению с неизменными тканями и при прогрессировании опухолевого процесса, вероятно, связано со значительным повышением интенсивности клеточного метаболизма, многие участники которого являются субстратами протеасом: белки-регуляторы клеточного цикла, рецепторы эстрогенов и прогестерона, компоненты системы инсулиноподобных факторов роста, многие транскрипционные факторы, белки pRb и p53, ингибитор NF- $\kappa$ B I $\kappa$ B, белки, контролирующие активность каспаз, компоненты сигнальных путей [16–19]. Представленные результаты согласуются с литературными данными. Показано, что иммунопротеасомы, содержащие субъединицы LMP, продуцируют больше пептидов, чем конститутивные, и являются более специфичными [20]. Так обнаружен повышенный уровень субъединицы LMP2 протеасом в опухолевых клеточных линиях и в тканях рака простаты. Ингибирование этой субъединицы специфическим ингибитором UK-101 приводило к апоптозу клеток рака простаты [19].

Уровень LMP2 субъединицы протеасом был связан с общей трехлетней выживаемостью больных РЭ, а ХТА протеасом — с трехлетней

безрецидивной выживаемостью. Эти данные свидетельствуют о том, что в представленной работе выявлены дополнительные молекулярные маркеры РЭ, свидетельствующие о высоком риске развития рецидивов и неблагоприятном исходе заболевания.

## Заключение

Таким образом, протеасомы играют важную роль в прогрессировании РЭ. ХТА протеасом и содержание субъединицы LMP2 в опухолевой ткани можно рассматривать в качестве дополнительных критериев прогноза риска рецидивирования и общей выживаемости. Для объяснения полученных результатов и для подтверждения роли показателей протеасом в качестве новых факторов прогноза наряду с имеющимися необходимы дальнейшие исследования. Так, необходимо масштабное дополнительное изучение прогностической значимости содержания иммунной субъединицы LMP2 в опухолевой ткани в отношении общей трехлетней выживаемости. Безусловно, изучение протеасом в контексте течения и прогноза РЭ необходимо для более глубокого понимания причин опухолевой прогрессии и поиска эффективных противоопухолевых средств.

### *Благодарности*

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам клинического подразделения НИИ онкологии Томского НИМЦ.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Финансирование*

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-01184-22-04 в НИИ онкологии Томского НИМЦ. The work was carried out within the framework of State Assignment No. 075-01184-22-04 at the Cancer Research Institute of Tomsk NRMC.

### *Участие авторов*

Кондакова И.В. — разработка концепции, написание текста рукописи;

Середа Е.Е. — подготовка образцов, проведение экспериментального исследования;

Какурина Г.В. — обзор публикаций по теме статьи;

Сиденко Е.А. — подготовка иллюстративного материала;

Коршунов Д.А. — статистическая обработка материала;

Чернышова А.Л. — проведение комплексного обследования, набор материала;

Коломиец Л.А. — формирование групп пациентов, редактирование текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. M.:P.A. Herzen Moscow state Medical Research Institute - Branch of the Federal state Budgetary Institution NMIC of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2021:252 (In Russ.)].
2. Коваленко Н.В., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю., и др. Прогноз ранних рецидивов рака тела матки на основе мониторинга сывороточных биологических маркеров. Клиническая лабораторная диагностика. 2022;67(4):197–203 [Kovalenko NV, Verenikina EV, Maksimov AYU, et al. Prediction of early relapses of uterine body cancer based on monitoring of serum biological markers. Clinical laboratory diagnostics. 2022;67(4):197–203 (In Russ.)].
3. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. Histopathology. 2020;76(1):52-63. doi:10.1111/his.14015.
4. Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, et al. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. Curr Opin Obstet Gynecol. 2020;32(1):76-83. doi:10.1097/GCO.0000000000000602.
5. Yunusova NV, Spirina LV, Kondakova IV, et al. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer. Biology Bulletin. 2013;40(3):253-259.
6. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. Российский онкологический журнал. 2010;(1):23-5 [Spirina LV, Kondakova IV, Usynin EA, et al. Proteasome activity and content of growth factors in kidney, bladder and endometrial cancer. Russian journal of oncology. 2010;(1):23-5 (In Russ.)].
7. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011;(4):64-8 [Spirina LV, Kondakova IV, Kolomiets LA, et al. Activity of proteasomes and their subunit composition in hyperplastic processes and endometrial cancer. Tumors of the female reproductive system. 2011;(4):64-8 (In Russ.)].
8. Sahu I, Glickman MH. Structural insights into substrate recognition and processing by the 20s proteasome. Biomolecules. 2021;11(2):148. doi:10.3390/biom11020148.
9. Ebstein F, Kloetzel PM, Krüger E, et al. Emerging roles of immunoproteasomes beyond MHC class I antigen processing. Cell Mol Life Sci. 2012;69(15):2543-58. doi:10.1007/s00018-012-0938-0.
10. Basler M, Groettrup M. On the Role of the Immunoproteasome in Protein Homeostasis. Cells. 2021;10(11):3216. doi:10.3390/cells10113216.
11. Tertipis N, Haegglblom L, Grün N, et al. Reduced expression of the antigen processing machinery components

- TAP2, LMP2, and LMP7 in tonsillar and base of tongue cancer and implications for clinical outcome. Transl Oncol. 2015;8(1):10–7. doi:10.1016/j.tranon.2014.11.002.
12. Ben-Shahar S, Komlosch A, Nadav E, et al. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate. J Biol Chem. 1999;274(31):21963-72. doi:10.1074/jbc.274.31.21963.
13. Abbas R, Larisch S. Killing by degradation: regulation of apoptosis by the ubiquitin-proteasome-system. Cells. 2021;10(12):3465. doi:10.3390/cells10123465.
14. Jiang TX, Ma S, Han X, et al. Proteasome activator PA200 maintains stability of histone marks during transcription and aging. Theranostics. 2021;11(3):1458–1472. doi:10.7150/thno.48744.
15. Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(1):26–35. doi:10.1097/PGP.0000000000000585.
16. Spirina LV, Bochkareva NV, Kondakova IV, et al. Regulation of insulin-like growth NF-κB proteasome system in endometrial cancer. Mol Biol. 2012;46(3):407–13.
17. Ding F, Xiao H, Wang M, et al. The role of the ubiquitin-proteasome pathway in cancer development and treatment. Front Biosci (Landmark Ed). 2014;19(6):886-95. doi:10.2741/4254.
18. Delle Donne R, Iannucci R, Rinaldi L, et al. Targeted inhibition of ubiquitin signaling reverses metabolic reprogramming and suppresses glioblastoma growth. Commun Biol. 2022;5(1):780. doi:10.1038/s42003-022-03639-8.
19. Wehenkel M, Ban JO, Ho YK, et al. A selective inhibitor of the immunoproteasome subunit LMP2 induces apoptosis in PC-3 cells and suppresses tumour growth in nude mice. Br J Cancer. 2012;107(1):53-62. doi:10.1038/bjc.2012.243.
20. Liu Q, Wang HY, He XJ. Induction of immunoproteasomes in porcine kidney (PK)-15 cells by interferon-γ and tumor necrosis factor-α. J Vet Med Sci. 2019;81(12):1776-82. doi:10.1292/jvms.19-0157.

Поступила в редакцию 29.12.2022  
 Прошла рецензирование 09.02.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*I.V. Kondakova<sup>1</sup>, E.E. Sereda<sup>1,2</sup>, G.V. Kakurina<sup>1,2</sup>,  
 E.A. Sidenko<sup>1,2</sup>, D.A. Korshunov<sup>1</sup>, A.L. Chernyshova<sup>1</sup>,  
 L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>*

**Prognostic significance of determining the activity and level of immune subunits of proteasomes in endometrial cancer**

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

**Introduction.** Endometrial cancer (EC) is one of the leading oncogynecological pathologies in Russia. There is a need to develop new criteria for predicting the course of EC, which could include proteasome indicators – multisubunit proteolytic

complexes that play an important role in the development of malignant neoplasms.

**Aim.** To assess the prognostic significance of proteasome activity and the level of immune subunits of the proteasome LMP2 and LMP7 in relation to overall and recurrence-free survival in endometrial cancer.

**Materials and methods.** The study included 90 patients with stage I-III EC. Chymotrypsin-like proteasome activity was determined in tumor and intact endometrial tissues by hydrolysis of the fluorogenic oligopeptide Suc-LLVY-AMC (Sigma). The content of immune subunits of the proteasome LMP2 and LMP7 was determined by the Western blotting method. Statistical analysis was performed using commonly accepted methods in the Statistica 12.0 program.

**Results.** An increase in chymotrypsin-like activity of proteasomes was detected in tumor tissue compared to intact endometrial tissue (80.42 U/mg (42.0; 150.0) and 44.80 U/mg (22.7; 87.3), respectively), as well as in stage III tumors compared to stage I and II. An increase in the content of LMP2 and LMP7 proteasome subunits was observed in EC tissue compared to intact tissue. One-way analysis of proteasome parameters showed that chymotrypsin-like activity of

proteasomes is associated with 3-year relapse-free survival of EC patients, while the content of the LMP2 subunit was associated with overall survival. In particular, chymotrypsin-like activity of proteasomes exceeding  $80.42 \times 10^3$  U/mg of protein in tumor tissue is an unfavorable prognostic factor for relapse-free survival in EC, while the LMP-2 subunit level exceeding 120 % compared to the surrounding unaltered tissue is an unfavorable prognostic factor for overall survival.

**Conclusion.** The chymotrypsin-like proteasome activity and the content of the LMP2 subunits in tumor tissue can be considered as additional criteria for predicting the risk of recurrence and overall survival.

**Keywords:** endometrial cancer; prognosis of relapse-free and overall survival; chymotrypsin-like proteasome activity; LMP2 and LMP7 subunits of proteasomes

**For citation:** Kondakova IV, Sereda EE, Kakurina GV, Sidenko EA, Korshunov DA, Chernyshova AL, Kolomiets LA. Prognostic significance of determining the activity and level of immune subunits of proteasomes in endometrial cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):444–451. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-444-451

### Сведения об авторах

*Кондакова Ирина Викторовна*, д-р мед. наук, проф., заведующая лабораторией биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>, [kondakova@oncology.tomsk.ru](mailto:kondakova@oncology.tomsk.ru).

*Середа Елена Евгеньевна*, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-9346>, [SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru](mailto:SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru).

*Какурина Гелена Валериевна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>, [kakurinagv@oncology.tomsk.ru](mailto:kakurinagv@oncology.tomsk.ru).

*Сиденко Евгения Александровна*, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>, [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com).

*Коршунов Дмитрий Афанасьевич*, канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-3882>, [ieved@yandex.ru](mailto:ieved@yandex.ru).

*Чернышова Алена Леонидовна*, д-р мед. наук, проф. РАН, гл. науч. сотр. отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, [Alacher@list.ru](mailto:Alacher@list.ru).

*Коломиец Лариса Александровна*, д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, 634050, Россия, г. Томск, 634050, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>, [KolomietsLA@oncology.tomsk.ru](mailto:KolomietsLA@oncology.tomsk.ru).

*Kondakova Irina Viktorovna*, DSc (Med.), Prof., Head of the Laboratory of the Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [kondakova@oncology.tomsk.ru](mailto:kondakova@oncology.tomsk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>. 643050

*Sereda Elena Evgenievna*, DSc (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of the Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru](mailto:SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7752-9346>.

*Kakurina Gelena Valerievna*, PhD (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of the Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [kakurinagv@oncology.tomsk.ru](mailto:kakurinagv@oncology.tomsk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>.

*Sidenko Evgenia Aleksandrovna*, PhD (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of the Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>.

*Korshunov Dmitriy Afanasyevich*, PhD (Med.), Researcher of the Laboratory of the Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [ieved@yandex.ru](mailto:ieved@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-3882>.

*Chernyshova Alena Leonidovna*, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, email: [Alacher@list.ru](mailto:Alacher@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>.

*Kolomiets Larisa Aleksandrovna*, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Gynecology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Lane, Tomsk, 634050, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>.



*А.С. Беляшова<sup>1</sup>, И.К. Осинцов<sup>1,2</sup>, Г.Л. Кобяков<sup>1</sup>, Ю.Ю. Трунин<sup>1</sup>, С.В. Золотова<sup>1,2</sup>,  
 Н.А. Антипина<sup>1</sup>, В.В. Костюченко<sup>2</sup>, А.В. Голанов<sup>1,2,3</sup>, О.В. Абсалямова<sup>1</sup>, Г.В. Павлова<sup>1,4</sup>*

## Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Деловой центр нейрохирургии, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ИВНД и НФ РАН, Москва

Глиобластомы (WHO grade IV) — самые распространённые первичные злокачественные опухоли ЦНС с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на проводимое комбинированное лечение, включающее в себя максимально возможное удаление с последующей лучевой и химиотерапией, в абсолютном большинстве случаев прогрессирование глиобластом происходит в течение нескольких месяцев после операции. Проведение повторной лучевой терапии является одной из распространённых и эффективных терапевтических опций при выявлении прогрессии.

Цель исследования. Изучить эффективность и безопасность стереотаксической лучевой терапии в лечении прогрессии глиобластом в режимах радиохирургии и гипофракционирования.

Материал и методы. В исследование за период с 2005 по 2021 гг. включено 163 пациента с прогрессированием глиобластомы (ГБ) после комплексного лечения. Все пациенты были пролечены в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии и Московском центре Гамма Нож. Возраст пациентов, включённых в исследование, составил от 18 до 73,9 лет. Медиана возраста составила 49,5 лет (95 % ДИ 47–52,3). В режиме радиохирургии (за одну фракцию) было пролечено 180 очагов (расположенных «локально» — в пределах 3 см от предписанной изодозы при первичном облучении — 122, 58 — дистантных); в режиме гипофракционирования было пролечено 107 очагов (локальных — 67, дистантных — 40). Средние объёмы очагов: в режиме радиохирургии — 9,2 см<sup>3</sup> (0,01–43,2 см<sup>3</sup>), при гипофракционировании — 17,84 см<sup>3</sup> (0,1–72 см<sup>3</sup>). Медиана предписанной дозы в режиме радиохирургии — 20 Гр по 50 % изодозной кривой. Медиана суммарной очаговой дозы в режиме гипофракционирования — 30 Гр.

Результаты. При анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено,

что при локальном типе прогрессии локальный контроль на сроке 3, 6, 12 мес. составил 98,1 %; 76,3 %; 38,5 % соответственно, при дистантном на сроке 3, 6, 12 мес. составил 100 %; 80,1 %; 67,2 % соответственно. В режиме гипофракционирования локальный контроль очагов локальной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. составил 90,2 %, 73,2 %, 23,6 %, дистантной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. — 97,6 %, 86,2 %, 59,4 % соответственно.

Постлучевая токсичность 3-й степени после радиохирургии была отмечена у 8,8 % пациентов.

Постлучевая токсичность 3–4 степени после гипофракционирования в виде отека наблюдалась у 18,2 % пациентов, в виде постлучевого некроза — у 13,4 % пациентов. В режиме гипофракционирования в группе с постлучевой токсичностью средний объём очага составил 22,7 см<sup>3</sup>, в группе без постлучевой токсичности — 15,2 см<sup>3</sup>.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия при прогрессировании глиобластом в режимах радиохирургии и гипофракционирования является эффективной и безопасной опцией лечения, приводящей к увеличению сроков локального опухолевого контроля. Проведение повторной лучевой терапии при дистантном прогрессировании глиобластом значительно повышает локальный контроль в сравнении с локальным прогрессированием.

Ключевые слова: глиобластома; прогрессирование; радиохирургия; гипофракционирование

Для цитирования: Беляшова А.С., Осинцов И.К., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Золотова С.В., Антипина Н.А., Костюченко В.В., Голанов А.В., Абсалямова О.В., Павлова Г.В. Повторное облучение в режимах радиохирургии и гипофракционирования при прогрессии полушарных глиобластом. Вопросы онкологии. 2023;3(69):452-461. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-452-461

### Введение

Глиобластома (ГБ) является одной из наиболее распространенных первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы, заболеваемость которыми составляет 5,75–7,06 на 100 000 населения [1, 2]. В связи с инфильтративным ростом радикальное удаление глиом в большинстве случаев невозможно и, несмотря на комбинированное лечение, у большинства пациентов с ГБ происходит прогрессия заболевания в течение первого года после установления диагноза. Локальная прогрессия возникает в пределах 2–3 см от первичного очага и составляет 80–90 % случаев прогрессирования; остальные случаи относятся к возникновению «дистантной» прогрессии.

Лечебные опции при прогрессии ГБ включают в себя повторную резекцию (при наличии показаний), системную химию и/или таргетную терапию и повторную лучевую терапию, в т. ч. в режимах радиохирургии (РХ) и гипофракционирования (ГФ). Исследователями ранее описаны прогностические факторы в отношении благоприятного прогноза при прогрессировании ГБ [3]. Вопросы о необходимости проведения операции и/или облучения и других опций продолжают обсуждаться в литературе.

### Материал и методы

За период с 2005 по 2021 гг. в отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии и Московском центре Гамма Нож после комплексного лечения в объеме

максимально возможного удаления опухоли с последующей конкурентной лучевой и химиотерапией и проведения в дальнейшем химиотерапии темозоломидом, пролечено 279 пациентов по поводу прогрессии глиобластом по классификации 2016 г. (WHO grade IV) [4]. В данное ретроспективное исследование включено 163 пациента в возрасте 18 лет и старше с интракраниальной прогрессией первичных супратенториальных ГБ, выявленной в сроки не менее 3 мес., после проведенного комбинированного лечения. Проведение исследования одобрено 25.11.2018 на Этическом комитете центра (протокол № 14).

В данное исследование не были включены пациенты с низким функциональным статусом (KPS < 60), тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации в анамнезе, с распространенным (срединные структуры, ствол головного мозга и более 3-х анатомических областей) поражением головного мозга и при отсутствии катамнеза.

Возраст пациентов составил от 18 до 73,9 лет. Медиана возраста составила 49,5 лет (95 % ДИ 47–52,3), 89 (54,6 %) мужчин и 74 (45,4 %) женщин. Во всех случаях диагноз глиобластомы подтвержден гистологически. 161 (98,8 %) пациенту проведено удаление опухоли, двум — стереотаксическая биопсия. 160 пациентам в первой линии лечения проведено комбинированное химиолучевое лечение с темозоломидом с (75 мг/м<sup>2</sup>) на область ложа и/или остаточного фрагмента опухоли. У 154 пациентов проводилось адъювантное лечение (94,5 %), у 6 пациентов оно не выполнялось в связи с гематологической токсичностью. В 126 (81,8 %) случаях адъювантно назначался темозоломид, в 22 (14,3 %) — комбинация темозоломид + карбоплатин/цисплатин, темозоломид + ломустин/иринотекан, в 6 (3,9 %) — темозоломид в комбинации с бевацизумабом. Медиана безрецидивной выживаемости от момента установления диагноза составила 9,5 мес. (95 % CI 8,3–10,26 мес.). Медиана времени от окончания первичного облучения до начала повторной лучевой терапии — 16 мес. (95 % ДИ 14,4–17,5 мес.). У 59 (36 %) пациентов прогрессирование выявлено на основании только критериев RANO [5], у 104 (64 %) — на основании критериев RANO и данных ПЭТ-КТ с 11С-метионином в динамике.

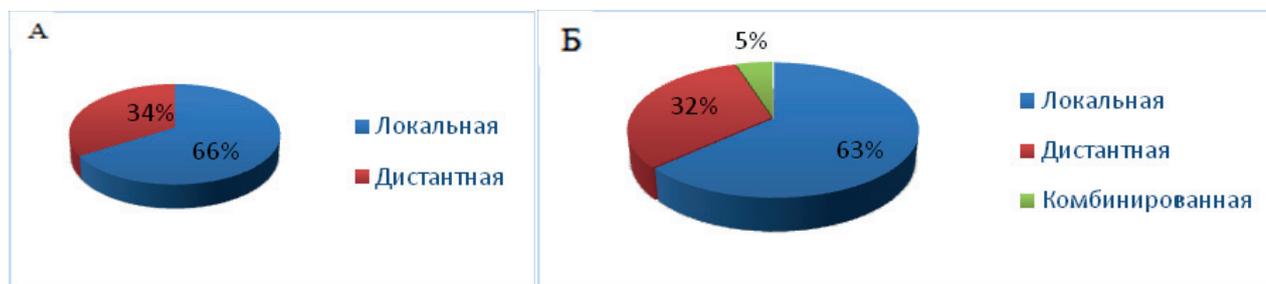


Рис. 1. Распределение очагов прогрессирования по локализации относительно ложа первичной опухоли(А) и варианты прогрессирования у пациентов(Б)

Таблица 1. Объемы мишени при различных режимах фракционирования

Режим фракционирования	Число очагов	Среднее, см <sup>3</sup>	Медиана объема, см <sup>3</sup>	Минимум	Максимум
ГФ	107	17,84	13,45	0,1	72
РХ	180	9,2	2,4	0,01	43,2

Таблица 2. Применяемые схемы при радиохирургии (за 1 фракцию) на аппаратах Гамма Нож, Кибер Нож и Новалис

Аппарат	Медиана краевой дозы, диапазон	Предписанная изодоза, медиана
Гамма Нож	20 Гр (от 10 Гр-25 Гр)	50 %
Кибер Нож, Новалис	22 Гр (16-24 Гр)	80 %

**Таблица 3. Применяемые схемы при использовании режима гиподифракционирования**

Число очагов(107)	Количество фракций	РОД, Гр	Средняя СОД, Гр	Медиана объёма мишени, см <sup>3</sup> Мин.-макс., см <sup>3</sup>
35	3	8/8,5	24	9,52 (95 % ДИ 7,31–11,72) 2,1–21,4
6	3	9	27	6 (95 % 1,5–23,3) 1,2–25,7
49	5	6/6,5	30/32,5	17,8 (95 % ДИ 15–23,9) 5,5–65
11	5	7/7,5	35	18,98 (95 % ДИ 6,52–52,4) 6–72
4	7	5	35	16,5 (95 % ДИ 7,68–36,8) 7–39,4
2*	6	5	30	17 (95 % ДИ 7,68–36,8) 7–28,4

У 103 (63,2 %) пациентов наблюдалась только локальная прогрессия, у 52 (31,9 %) — только дистантная и у 8 (4,9 %) — прогрессирование имело комбинированный характер. При оценке по очагам наблюдалось 190 очагов локальной прогрессии (к локальной прогрессии отнесены случаи, которые относятся к «central», «in field», «marginal» по классификации S. Lee и соавт. [6], то есть 20–100 % объема рецидива расположены в пределах 60 Гр изодозной линии) и 98 очагов дистантного прогрессирования (дистантная — менее 20 % объема в пределах 60 Гр изодозной линии).

Химиотерапия и таргетная терапия после прогрессирования включала режим с бевацизумабом и его комбинации с ломустинном или иринотеканом, возобновление темозоломида или комбинацию темозоломида с цисплатином/карбоплатином, РСV (ломустин, винрестин, натулан). Системная терапия проводилась конкурентно у 52 % и адьювантно — у 89 % больных. Стереотаксическое облучение в режимах РХ и ГФ проведено на аппаратах Гамма-нож модели «4С»

«Perfixion» и «Icon» (Elekta, Швеция), КиберНож (Accuray, США) («Novalis» (BrainLab, Varian США) TrueBeam STx (Varian США). Оконтуривание мишени осуществляли с учетом данных МРТ у всех пациентов и предварительно проведенной (не позднее 2 недель до СЛТ) ПЭТ-КТ головного мозга с метионином у 153 из 163 (93,8 %) больных [7].

В режиме радиохирургии (за одну фракцию) было пролечено 180 очагов (122 локальных и 58 дистантных); в режиме гиподифракционирования было пролечено 107 очагов (67 и 40 соответственно). Подробно объемы мишеней и параметры облучения при различных режимах фракционирования представлены в табл. 1–3.

Токсичность проведенного облучения оценивали в соответствии с критериями СТСАЕ v5.0 Национального института изучения онкологических заболеваний [8]. Оценивалась как острая (< 12 недель после ЛТ) так и отсроченная или поздняя (> 12 недель после ЛТ) токсичность.

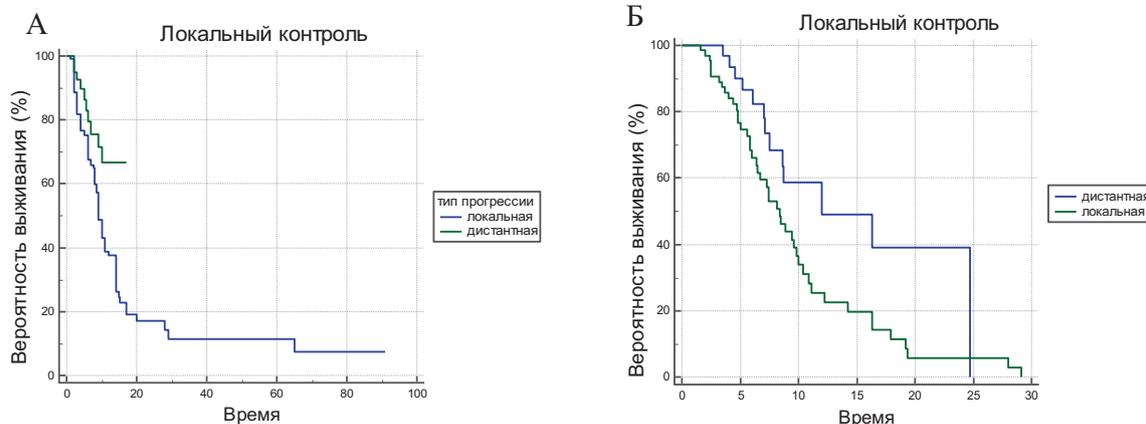


Рис. 2. Однофакторный анализ локального контроля после радиохирургического лечения (А) и лечения в режиме гиподифракционирования (Б) в зависимости от типа прогрессии

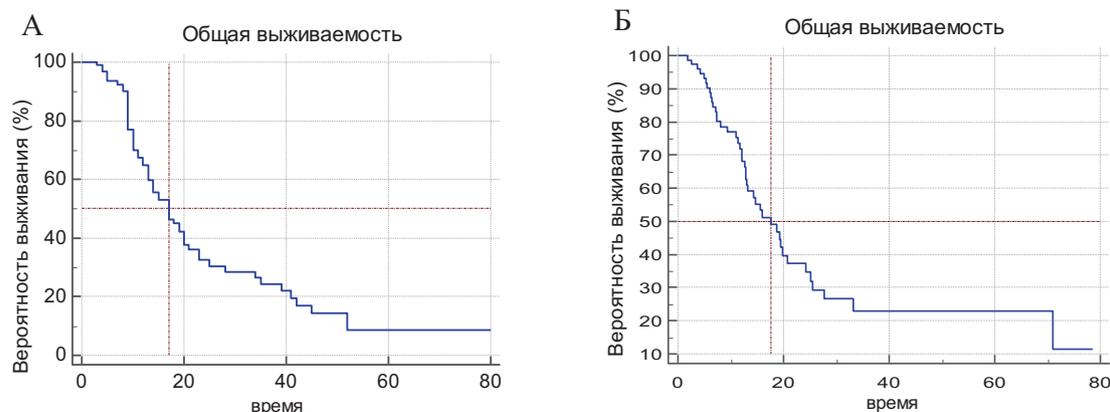


Рис. 3. Кривая Каплан-Майера общей выживаемости пациентов после радиохирургического лечения (А) и лечения в режиме гиподифракционирования (Б)

### Результаты

При анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено, что при локальном типе прогрессии локальный контроль на сроках 3, 6, 12 мес. составил 98,1 %, 76,3 %, 38,5 % соответственно (рис. 2А), при дистантном — на сроках 3, 6, и 12 мес. составил 100 %, 80,1 %, 67,2 % соответственно (рис. 2Б). Локальный контроль в целом по группе на сроках 3, 6, 12 мес. составил 85,8 %, 76,1 %, 38,1 %.

Медиана общей выживаемости после проведения радиохирургии составила 17 мес. (95 % ДИ 13–20 мес., рис. 3А), от момента верификации опухоли — 40 мес. (95 % ДИ 32–49 мес.).

При однофакторном анализе локального контроля выявлено, что краевая доза 18 Гр и более была ассоциирована с более высокими показателями локального контроля. Такие показатели как возраст, статус по шкале Карновского, значение индекса накопления по ПЭТ-КТ с метионином до облучения, проведение химиотерапии после РХ и объем мишени не оказывали существенного (статистически значимого) влияния на результаты локального контроля у пациентов данной группы ( $p > 0,05$ ). Многофакторный анализ с применением модели Кокса подтвердил, что краевая доза в 18 Гр и более и тип прогрессирования статистически значимо влияли на результаты локального контроля ( $p = 0,001$ ). Постлучевая токсичность 3-й степени была отмечена у 8,8 % пациентов.

В режиме гипофракционирования пролечено 107 очагов. Локальный контроль очагов при локальной прогрессии на сроках 3, 6, 12 мес. составил 90,2 %, 73,2 %, 23,6 %, при дистантной прогрессии — 97,6 %, 86,2 % и 59,4 % соответственно. В целом по группе локальный контроль на сроках 3, 6, 12 и 18 мес. составил  $93,9 \pm 2,4$  %,  $73,3 \pm 4,8$  %,  $33,9 \pm 6,1$  %,  $18,7 \pm 5,8$  % соответственно.

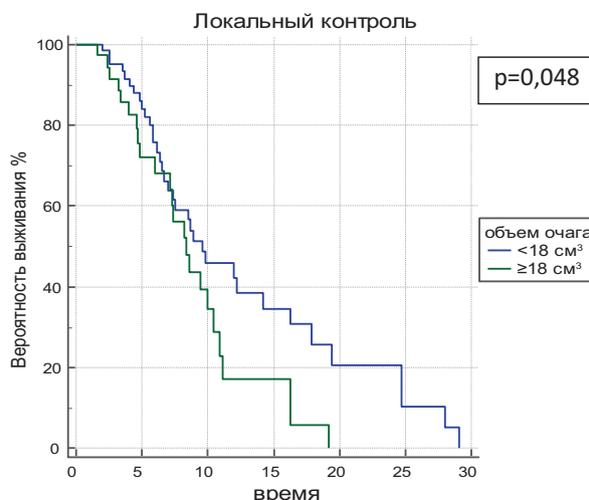


Рис. 4. Локальный контроль очагов после повторной лучевой терапии в режиме гипофракционирования в зависимости от объема очага

Независимым прогностическим фактором локального контроля опухоли был объем очага менее 18 см<sup>3</sup> ( $p = 0,048$ ) (рис. 4).

Статистически достоверных различий в зависимости от применения режима (3 фр × 8 Гр или 5 фр × 6 Гр) выявлено не было.

В многофакторном анализе с применением регрессионной модели Кокса факторы объема и типа прогрессирования не показали статистически значимого влияния на локальный контроль в режиме гипофракционирования. Медиана общей выживаемости после проведения лечения в режиме гипофракционирования составила 17,5 мес. (95 % ДИ 12,9–24,1 мес.) (рис. 3Б), от момента верификации опухоли — 38,6 мес. (95 % ДИ 32,9–55,1 мес.).

Отдельно проведен анализ факторов, влияющих на развитие постлучевой токсичности в режиме гипофракционирования. Постлучевая токсичность 3–4 степени после гипофракционирования в виде отека наблюдалась у 18,2 %, в виде постлучевого некроза — у 13,4 % боль-

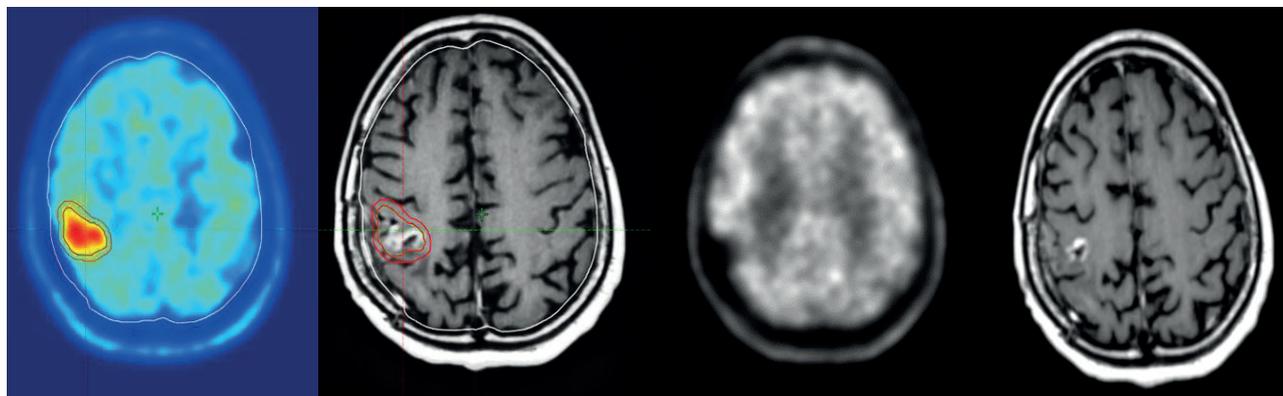


Рис. 5. ПЭТ-КТ с 11С метионином перед лечением прогрессии (А) с ИНмакс-2,18, МРТ в режиме Т1 с контрастированием на момент лечения прогрессии (Б) и ПЭТ-КТ с 11С-метионином через 3 мес. после СТЛТ в режиме гипофракционирования; (В) — очаг неравномерно повышенного патологического накопления РФП с ИН макс 1,55 — положительная динамика, МРТ в режиме Т1 с контрастированием через 1,5 года после проведенного лечения (Г)

ных. При однофакторном анализе выявлено, что в группе очагов с постлучевой токсичностью и без таковой были выявлены статистически значимые различия в зависимости от объема очага (ANOVA  $p = 0,026$ ,  $F = 5,01$ ). Средний объем очага в группе с постлучевой токсичностью составил  $22,7 \text{ см}^3$ , в группе без постлучевой токсичности —  $15,2 \text{ см}^3$ . Другие факторы, такие как возраст пациента, применение бевацизумаба конкурентно с повторной лучевой терапией, тип прогрессии не оказывали статистически значимого влияния на частоту возникновения постлучевых осложнений. Результаты лечения пациента в режиме гипофракционирования представлены на рис. 5.

### Обсуждение

Медианы безрецидивной выживаемости (до первой прогрессии) после удаления глиобластомы и комбинированной химиолучевой терапии в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 60 Гр, по данным различных авторов, составляет от 5 до 19,6 мес. [9, 10]. У пациентов, включенных в наше исследование, медиана безрецидивной выживаемости после комбинированного лечения составила 9,5 мес. (95 % ДИ 8,3–10,26 мес.).

Существуют данные о том, что пациенты с глиобластомами с ограниченной перитуморальной зоной «отека/инфильтрации» имеют более высокие значения выживаемости по сравнению с пациентами с распространенной зоной отека/инфильтрации. В нашем исследовании 66 % очагов прогрессии были локальными и 34 % — дистантными. В исследовании Liang и соавт. [11] рассматривалось влияние «ограниченной перитуморальной зоны» на локализацию очагов прогрессирования ГБ. Так глиобластомы с «ограниченной зоной отека/инфильтрации», как правило, прогрессировали в пределах ложа опухоли (7,7 %) без отдаленного распространения, в то время как случаи с расширенной зоной отека/инфильтрации имели тенденцию к прогрессированию за пределами ложа опухоли (в 40,6 %) или с дистантным прогрессированием (в 30,4 %).

В исследовании L. Zheng и соавт. (2021) [8] показана частота дистантных прогрессий с учетом различных способов оконтуривания ложа удаленной глиобластомы — EORTC, RTOG. Сообщается о частоте дистантного прогрессирования в 5,7 %, 8,4 % и 20 % соответственно. Мы считаем, что в 34 % случаев дистантных прогрессий лечение может быть проведено в ранние сроки после предшествующего облучения.

В нашем исследовании на большой выборке показаны статистически значимые различия

в локальном контроле над очагами прогрессирования, которые находятся в зоне предшествующего облучения, и очагами, расположенными дистантно. В исследовании Kim и соавт. [12] при стратификации по дистантным и центральным (локальным) паттернам прогрессирования, пациенты из первой группы имели тенденцию к более длительной безрецидивной выживаемости (БРВ). Медиана БРВ в работе Kim и соавт. составила 10,2 мес. (95 % ДИ 8,5–16,3) и 7,7 мес. (95 % ДИ 7,3–8,4 мес.,  $p = 0,12$ ) соответственно. В нашем исследовании при анализе результатов лечения в режиме радиохирургии выявлено, что при локальном типе прогрессирования медиана времени без локальной прогрессии составила 9 мес. (95 % ДИ 8,4–11 мес.), при дистантном типе — медиана не была достигнута ( $p = 0,0064$ ). В режиме гипофракционирования при локальном типе прогрессирования медиана времени без локальной прогрессии очага составила 8,4 мес. (95 % ДИ 6,5–10 мес.), для группы дистантных очагов — 12 мес. (95 % ДИ 7,5–24,7 мес.;  $p = 0,02$ ).

В предшествующих исследованиях было показано, что дистантное прогрессирование является неблагоприятным фактором прогноза в отношении общей выживаемости, при этом локальный контроль у этих пациентов был существенно выше по сравнению со случаями локального прогрессирования. Известно, что дистантные очаги имеют в среднем только 25 % общих мутаций с их первичными опухолями. Напротив, при локальном прогрессировании общие мутации выявляются в среднем в 70 % случаев, что может определять различия в чувствительности к ионизирующему излучению.

Согласно шкале прогноза «New Combs scale» [13] существует ряд благоприятных прогностических факторов в отношении общей выживаемости пациентов с глиомами после повторной лучевой терапии. Пациенты, включенные в наше исследование, по шкале прогноза имели не более 3-х баллов, что соответствует предполагаемой медиане общей выживаемости от 11,3–19,5 мес. Медиана ОВ после применения РХ составила 17 мес., а в режиме гипофракционирования — 17,5 мес. По данным различных авторов, медиана общей выживаемости после СЛЛТ находится в пределах 8–16 мес. (данные в табл. 4) [14, 15, 16]. Среди факторов, связанных с прогнозом общей выживаемости, авторы выделяют более молодой возраст пациентов, время до прогрессирования опухоли после первичной операции, применение бевацизумаба, дозу более 15 Гр при радиохирургии и др. [17]. Следует отметить, что риск постлучевых осложнений остается низким после СЛЛТ в сочетании с сопутствующей системной терапией, при этом во

**Таблица 4. Общая выживаемость после лечения прогрессирующих глиобластом**

Автор, год	Число пациентов	Доза и число фракций	МОВ, мес.	МБРВ, мес.	ТЗст (лучевой некроз)
Радиохирургия[14]					
Kong, 2008	65	16 Гр	13	4,6	24,4 %
Kim, 2015	144	15 Гр	15,5(+ТМЗ)	6	н/д
Bir, 2015	36	10-20 Гр	10,3	5,8	нет
Bokshstein, 2016	33AA/14ГБ	18 (14-24) Гр	15,9	-	5,5 %
Arnold, 2017	156	18-20 Гр	10,7	4,8	н/д
Sharma, 2018	53	18 (12-24) Гр	11	4,4	4 %
Morris, 2019	45	17 (13-24) Гр	13,3	5,2	0
Осинов И.К, 2021 [15]	168	20 Гр (10-25)	14,7	8,2	8,8 %
Гипофракционирование[16]					
Minniti et al., 2012	54 (38AA/16ГБ)	30 Гр за 5 фракций	12,4	-	7 %
Yazici et al., 2014	37	30 Гр за 6 фракций	10,6	-	н/д
Ciammella et al., 2013	15	25 Гр за 5 фракций	9,5	-	13,3%
Dincoglan et al., 2015	25	25 Гр за 5 фракций	10,3	-	10,7%
Reynaud et al., 2018	18	30 Гр за 6 фракций	8,2	-	н/д

**Таблица 5. Сравнение результатов лечения прогрессирующих глиобластом на аппарате Гамма Нож с реоперацией**

	Гамма Нож	Реоперация	p-value
Общая выживаемость	19 мес.	16 мес.	0,021
Выживаемость до следующего лечения	12 мес.	6 мес.	0,001
Число дней госпитализации	2,6 дней	7,8 дней	0,001
Осложнения	9,8 %	25,2%	0,005
Время до прогрессии	6 мес.	2 мес.	0,009

многих исследованиях сообщается о более низком риске возникновения осложнений у пациентов, получающих СТЛТ и бевацизумаб [18, 19].

Kazmi и соавт. [20] опубликовали мета-анализ с результатов повторной лучевой терапии при прогрессировании глиобластом, который включал 50 исследований, в которых приведены результаты лечения 2 095 пациентов. Общая выживаемость от даты повторной лучевой терапии и БРВ от даты повторного облучения составили 73 % и 43 %, а на сроке 12 мес. — 36 % и 17 % соответственно.

По мнению Scoccianti и соавт. [21] локальное лечение очагов необходимо рассматривать у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес. В исследовании В. Suchorska [22] в 2016 г. было показано, что БРВ не отличалась в группах пациентов с повторной резекцией и без таковой. При этом БРВ оказалась значительно выше при тотальном удалении прогрессирующего очага (очага контрастирования в режиме T1) по сравнению с частичным удалением (12,9 мес. против 6,5 мес.). Стоит отметить, что

у 99 из 163 пациентов, получивших повторное лучевое лечение, продолжительность жизни от момента верификации диагноза составила 36 и более месяцев, что является критерием долгожительства.

В исследовании Skeie от 2012 г. проведено сравнение результатов лечения прогрессирующих глиобластом на аппарате Гамма Нож (32 пациента) и реоперацией (26 пациентов) [25] (табл. 5.).

Безусловным показанием к проведению реоперации являются признаки повышенного внутричерепного давления и/или возможность улучшения функционального статуса пациента путём повторного удаления опухоли.

В дальнейшем необходимо более подробное изучение биологических особенностей глиобластом. Одна из возможных опций повышения радиочувствительности опухолевых клеток заключается в применении аптамеров и использование этих данных для подбора доз ионизирующего излучения, в т. ч. на культурах клеток удаленных опухолей, для создания индивидуальной стратегии лечения. В рамках исследовательского гран-

та «Создание платформы аптотераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека» в качестве субстратов для радиосенсибилизации опухоли была предложена панель криптоаптамеров, содержащих G-квадруплексы, и была показана их способность снижать пролиферацию и миграцию опухолевых клеток глиобластомы после облучения, что может послужить важным фактором увеличения эффективности облучения ГБ, в т. ч. при его повторном применении [24].

### Заключение

Повторное облучение в режимах гипофракционирования и радиохирургии у пациентов с прогрессирующим глиобластом является эффективной и безопасной опцией с приемлемой токсичностью и должно рассматриваться как метод выбора при отсутствии показаний к реоперации для спасения жизни пациента при признаках повышенного внутричерепного давления. При более значительном объеме рецидива, показано применение режима гипофракционирования. Результаты улучшаются тогда, когда повторное облучение проводится на фоне назначения бевацизумаба. Локальный контроль достигается чаще при повторном облучении в группе дистантного прогрессирующего, несмотря на то, что ОВ при этом ниже. Для повышения эффективности лучевого лечения необходим дальнейший поиск индивидуальных молекулярно-генетических особенностей опухоли и молекул, повышающих радиочувствительность клеток опухоли у каждого пациента, что в дальнейшем обеспечит персонализированный подход к лечению глиобластом.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Создание платформы аптотераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека» № 075-15-2020-809.

#### Участие авторов

Беляшова А.С., Осинев И.К., Кобяков Г.Л., Павлова Г.В., Золотова С.В., — концепция и дизайн исследования;

Беляшова А.С., Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В. — сбор и обработка материала;

Беляшова А.С., Костюченко В.В. — статистическая обработка;

Беляшова А.С., Осинев И.К. — написание текста;

Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Антипина Н.А. — редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-Oncology*. 2021;23(Supplement\_3):iii1–105. doi:10.1093/neuonc/noab200.
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021:252 [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina, et al. M.: MNI OI named P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021:252 (In Russ.)].
- Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2601–6. doi:10.1200/jco.2006.08.1661.
- Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas. *neuropathology and applied neurobiology*. 2018;44(2):139–50. doi:10.1111/nan.12432.
- Chang SM, Wen PY, Vogelbaum MA, et al. Response assessment in neuro-oncology (RANO): more than imaging criteria for malignant glioma. *Neuro-Oncology Practice*. 2015;2(4):205–9. doi:10.1093/nop/npv037.
- Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol*. 1999;43(1):79–88. doi:10.1016/s0360-3016(98)00266-1.
- Zheng L, Zhou Z-R, Yu Q, et al. The definition and delineation of the target area of radiotherapy based on the recurrence pattern of glioblastoma after temozolomide chemoradiotherapy. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.615368.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. [November 27, 2017]. Available at: 28815663. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
- Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol*. 2017;97(3):487–94. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.006.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709–22. doi:10.1056/nejmoa1308345.
- Liang H-KT, Mizumoto M, Ishikawa E, et al. Peritumoral edema status of glioblastoma identifies patients reaching long-term disease control with specific progression patterns after tumor resection and high-dose proton boost. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2021;147(12):3503–16. doi:10.1007/s00432-021-03765-6.
- Kim MM, Speers C, Li P, et al. Dose-intensified chemoradiation is associated with altered patterns of failure and favorable survival in patients with newly diagnosed

- glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019;143(2):313-319. doi:10.1007/s11060-019-03166-3.
13. Kessel KA, Hesse J, Straube C, et al. Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *Camphausen K, editor. PLoS One.* 2017;12(7):e0180457. doi:10.1371/journal.pone.0180457.
  14. García-Cabezas S, Rivin del Campo E, Solivera-Vela J, et al. Re-irradiation for high-grade gliomas: Has anything changed? *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):767–86. doi:10.5306/wjco.v12.i9.767.
  15. Осинев И.К., Костюченко В.В., Кобяков Г.Л., Беляшова А.С. и др. Радиохирургическое лечение рецидивов глиобластом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко*, 2021;85(6):76-82. [Osinov IK, Kostjuchenko VV, Kobayakov GL, et al. Radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko.* 2021;85(6): 76-82. (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro20218506176.
  16. Hu Y, Chen D, Zhang L, et al. Efficacy and safety of hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2019;127:176–85. doi:10.1016/j.wneu.2019.03.297.
  17. Straube C, Kessel KA, Zimmer C, et al. A second course of radiotherapy in patients with recurrent malignant gliomas: clinical data on re-irradiation, prognostic factors, and usefulness of digital biomarkers. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(10). doi:10.1007/s11864-019-0673-y.
  18. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol.* 2012;82(5):2018–24. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.
  19. Clarke JL. Bevacizumab and other targeted agents in the upfront treatment of glioblastoma. *Seminars in Radiation Oncology.* 2014;24(4):273–8. doi:10.1016/j.semradonc.2014.06.002.
  20. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuro-Oncology.* 2018;142(1):79–90. doi:10.1007/s11060-018-03064-0.
  21. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:80-91. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.03.024.
  22. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):549–56. doi:10.1093/neuonc/nov326.
  23. Skeie BS, Enger PØ, Brøgger J, et al. Gamma knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg.* 2012;78(6):658–69. doi:10.1016/j.wneu.2012.03.024.
  24. Pavlova G, Kolesnikova V, Samoylenkova N, et al. A Combined effect of g-quadruplex and neuro-inducers as an alternative approach to human glioblastoma therapy. *Front. Oncol.* 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.880740.

Поступила в редакцию 19.12.2022  
 Прошла рецензирование 07.02.2023  
 Принята в печать 16.04.2023

*A.S. Belyashova<sup>1</sup>, I.K. Osinov<sup>1,2</sup>, G.L. Kobayakov<sup>1</sup>,  
 Y.Y. Trunin<sup>1</sup>, S.V. Zolotova<sup>2</sup>, N.A. Antipina<sup>1</sup>,  
 V.V. Kostjuchenko<sup>2</sup>, A.V. Golanov<sup>1,2,3</sup>,  
 O.V. Absalyamova<sup>1</sup>, G.V. Pavlova<sup>1,4</sup>*

### **Radiosurgery and hypofractionated reirradiation in progression of hemispheric glioblastomas**

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Business Centre for Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Radiology Department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, the Russian Federation

<sup>4</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, the Russian Federation

**Introduction.** Glioblastomas (WHO grade IV) are the most common primary malignant tumors of the CNS with an extremely poor prognosis. Despite combined treatment, which includes maximal surgical removal followed by radiation and chemotherapy, the vast majority of cases experience progression within several months after surgery. Repeated radiation therapy is one of the most common and effective therapeutic options when progression is detected.

**Aim.** To study the efficacy and safety of stereotactic radiation therapy in treating glioblastoma progression in radiosurgery and hypofractionation modes.

**Materials and methods.** The study included 163 patients with glioblastoma (GB) progression after complex treatment from 2005 to 2021. All patients were treated in the radiotherapy department of the National Medical Research Center for Neurosurgery and the Moscow Gamma Knife Center. The age of patients included in the study ranged from 18 to 73.9 years. The median age was 49.5 years (95 % CI 47–52.3). In the mode of radiosurgery (for one fraction), 180 foci were treated (located "locally" within 3 cm from the prescribed isodose at primary irradiation — 122, and 58 — distant). In the hypofractionation mode, 107 foci were treated (local — 67 and distant — 40). The mean volumes of foci were 9.2 cm<sup>3</sup> (0.01–43.2 cm<sup>3</sup>) in the radiosurgery mode and 17.84 cm<sup>3</sup> (0.1–72 cm<sup>3</sup>) in the hypofractionation mode. The median prescribed dose in the radiosurgery mode was 20 Gy at 50 % of the isodose curve. The median cumulative focal dose in the hypofractionation mode was 30 Gy.

**Results.** Analysis of the treatment results in radiosurgery mode showed that for local progression, local control at 3, 6, and 12 months was 98.1 %, 76.3 %, and 38.5 %, respectively, while for distant progression it was 100 %, 80.1 %, and 67.2 %, respectively. In hypofractionation mode, the local control of foci of local progression at 3, 6, and 12 months was 90.2 %, 73.2 %, and 23.6 %, respectively, and for distant progression it was 97.6 %, 86.2 %, and 59.4 %, respectively.

Grade 3 radiation toxicity after radiosurgery was observed in 8.8 % of patients. Grade 3–4 radiation toxicity after hypofractionation in the form of edema was observed in 18.2 % of patients, and post-radiation necrosis was observed in 13.4 % of patients. In the hypofractionation mode, the mean volume of the focus in the group with post-radiation toxicity was 22.7 cm<sup>3</sup>, while in the group without post-radiation toxicity it was 15.2 cm<sup>3</sup>.

**Conclusion:** Stereotactic radiotherapy for glioblastoma progression in radiosurgery and hypofractionation modes is an

effective and safe treatment option that leads to an increase in the duration of local tumor control. Repeating radiotherapy for distant glioblastoma progression significantly increases local control compared to local progression.

**Keywords:** glioblastoma; progression; radiosurgery; hypofractionation

**For citation:** Belyashova AS, Osinov IK, Kobayakov GL, Trunin YY, Zolotova SV, Antipina NA, Kostjuchenko VV, Golanov AV, Absalyamova OV, Pavlova GV. Radiosurgery and hypofractionated reirradiation in progression of hemispheric glioblastomas. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):452–461. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-452-461

### Сведения об авторах

*Беляшова Александра Сергеевна*, мл. науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>, [abelyashova@nsi.ru](mailto:abelyashova@nsi.ru).

*Осинов Иван Константинович*, врач-радиотерапевт центра «Гамма Нож», Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>, [iosinov@nsi.ru](mailto:iosinov@nsi.ru).

*Григорий Львович Кобяков*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. 7-го нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) с группой Химиотерапевтическое лечение больных с опухолями ЦНС ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>, [gkobyakov@nsi.ru](mailto:gkobyakov@nsi.ru).

*Трунин Юрий Юрьевич*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения радиотерапии ЦНС ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, [ytrunin@nsi.ru](mailto:ytrunin@nsi.ru).

*Золотова Светлана Вячеславовна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>, [szolotova@nsi.ru](mailto:szolotova@nsi.ru).

*Антипина Наталья Анатольевна*, гл. мед. физик отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>, [nantipina@nsi.ru](mailto:nantipina@nsi.ru).

*Костюченко Валерий Валерьевич*, мед. физик АО «Деловой Центр Нейрохирургии», Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>, [VKostjuchenko@nsi.ru](mailto:VKostjuchenko@nsi.ru).

*Голанов Андрей Владимирович*, чл.-корр. РАН, заведующий отделением радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>, [golanov@nsi.ru](mailto:golanov@nsi.ru).

*Абсальмова Оксана Владиславовна*, канд. мед. наук, науч. сотр. отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>, [Absalyamova@nsi.ru](mailto:Absalyamova@nsi.ru).

*Павлова Галина Валерьевна*, проф. РАН, д-р. биол. наук, заведующая лабораторией нейрогенетики и генетики развития Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, заведующая лабораторией при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская д.16; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>, [lkorochkin@mail.ru](mailto:lkorochkin@mail.ru).

*Belyashova Alexandra Sergeyevna*, Junior Researcher, Department of Radiotherapy, Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [abelyashova@nsi.ru](mailto:abelyashova@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6650-7566>.

*Osinov Ivan Konstantinovich*, Radiation Oncologist, “Gamma Nozh” Center, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [iosinov@nsi.ru](mailto:iosinov@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0747-9037>.

*Kobyakov Grigory Lvovich*, DSc (Med.), Leading Researcher, the 7th Department of Neurosurgery (Glial Tumors) with the “Chemotherapy for Patients with CNS Tumors” Group, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [gkobyakov@nsi.ru](mailto:gkobyakov@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>.

*Trunin Yuriy Yuryevich*, DSc (Med.), Leading Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [ytrunin@nsi.ru](mailto:ytrunin@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>.

*Zolotova Svetlana Vyacheslavovna*, PhD (Med.), Senior Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [szolotova@nsi.ru](mailto:szolotova@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>.

*Antipina Nataliya Anatolyevna*, Chief Medical Physicist, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: [nantipina@nsi.ru](mailto:nantipina@nsi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3470-5802>.

*Kosjuchenko Valeriy Valeryevich*, Medical Physicist, LLC “Business Center of Neurosurgery”, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: VKostjuchenko@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-5774>.

*Golanov Andrey Vladimirovich*, corresponding member of the RAS, Head of the Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: golanov@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>.

*Absalyamova Oksana Vladislavovna*, PhD (Med.), Researcher, Department of Radiotherapy, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: Absalyamova@nsi.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-6212>.

*Pavlova Galina Valeryevna*, Professor of the RAS, DSc (Bio.), Head of the Laboratory of Neurogenetics and Developmental Genetics at the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia, bld. 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, email: lkorochkin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6885-6601>.



*Д.Р. Субботина<sup>1</sup>, К.А. Сулин<sup>2</sup>, К.А. Чижова<sup>2</sup>, С.В. Трущелева<sup>2</sup>,  
 И.А. Курносов<sup>3</sup>, И.Ю. Белов<sup>3</sup>, А.В. Карташев<sup>4</sup>, В.Ю. Чиркин<sup>4</sup>, Д.А. Гуляев<sup>2</sup>*

## Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Ведение.** В настоящее время стратегические направления и тактические приемы лечения солидных церебральных метастазов интуитивно понятны и патогенетически обоснованы. На этом фоне подходы к санации кистозных церебральных метастазов кажутся не столь однозначны. Вышеизложенное диктует необходимость внедрения в клиническую практику научно обоснованных гибридных технологий лечения кистозных церебральных метастазов.

**Цель исследования.** Изучение возможности лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы (РМЖ) с применением гибридных хирургических технологий.

**Материалы и методы.** Нами обследованы и пролечены 162 пациентки с метастазами РМЖ в головной мозг. В исследование вошли 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет, у которых верифицированы кистозные церебральные метастазы. В зависимости от объема и соотношения кистозного и солидного компонентов применялся следующий подход: в том случае, когда мы понимали, что после удаления жидкости объем солидного компонента составил бы 10 см<sup>3</sup> и менее — первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем — радиохирургическое лечение (СРХ). При ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см<sup>3</sup> выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ. Когда общий объем метастаза не превышал 10 см<sup>3</sup>, применялось только СРХ.

**Результаты.** Число пациенток с кистозными опухолями (n = 15) среди всех больных с церебральными метастазами РМЖ (n = 162) составило 9,3 %. Средний объем опухоли до лечения составлял 27,5 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 17,8; Q<sub>3</sub> 37,4), после лечения — 8,3 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 7,05; Q<sub>3</sub> 10,35). 3 (20 %) пациентам проведено только СРХ, в 8 случаях (53,3 %) выполнялась предварительная аспирация с последующим облучением, 4

пациентам (26,7 %) выполнена микрохирургическая резекция с последующим СРХ ложа опухоли. В группе СРХ медианный объем опухоли был уменьшен с 9,3 см<sup>3</sup> до 3,7 см<sup>3</sup> (2,3; 4,6 см<sup>3</sup>), в группе дренирования и СРХ с 37,5 см<sup>3</sup> до 8,2 см<sup>3</sup> (1,9; 12,1 см<sup>3</sup>), в группе микрохирургии с последующей СРХ с 21,1 см<sup>3</sup> до 4,9 см<sup>3</sup> (1,8; 7,1 см<sup>3</sup>).

**Заключение.** Нами не было выявлено достоверных различий в отдаленных результатах между исследуемыми группами. Использование гибридных хирургических технологий и дифференцированной тактики их выбора может обеспечить достижение приемлемого качества жизни в условиях высокой автономности.

**Ключевые слова:** кистозные церебральные метастазы; рак молочной железы; радиохирurgia; стереотаксическая аспирация

Для цитирования: Субботина Д.Р., Сулин К.А., Чижова К.А., Трущелева С.В., Курносов И.А., Белов И.Ю., Карташев А.В., Чиркин В.Ю., Гуляев Д.А. Гибридные хирургические технологии в структуре лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):462-469. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-462-469

### Введение

Совершенствование комплексных методов лечения пациентов со злокачественными опухолями позволяет обеспечить высокие показатели их общей выживаемости и приемлемый статус автономности. Вместе с тем, отмечается неуклонный рост как абсолютного, так и относительного числа больных с метастатическим поражением головного мозга [1]. Такое явление обусловлено целым рядом объективных факторов, из которых наиболее значимым является увеличение продолжительности онкологического процесса и повышение информативности нейровизуализационной диагностики [2]. В настоящее время

стратегические направления и тактические приемы лечения как одиночных, так и множественных солидных церебральных метастазов интуитивно понятны, патогенетически обоснованы и потому активно обсуждаются на страницах научно-практических изданий как общепонятной, так и нейрохирургической направленности [3]. На этом фоне подходы к санации кистозных церебральных метастазов, составляющих около 10 % от общего числа такого рода новообразований, кажутся не столь однозначными. Очевидно, что классическая нейрохирургическая резекция в виду понятных технических ограничений и, в первую очередь, крайней субъективности границы опухоли, не позволяет добиться схожей с солидными новообразованиями эффективности вмешательства. С другой стороны, использование методов стереотаксической лучевой терапии (СРХ) в данных клинических наблюдениях весьма ограничено. Такие опухоли в связи с, как правило, большим объемом, принято облучать уменьшенными дозами для снижения рисков специфических для данной методики осложнений. По данным Н.С. Рап опухоли с кистозным компонентом объемом более 10 см<sup>3</sup> не поддаются локальному контролю только с применением СРХ [4]. Все вышеизложенное диктует необходимость внедрения в клиническую практику научно обоснованных гибридных технологий лечения кистозных церебральных метастазов.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности лечения кистозных церебральных метастазов рака молочной железы (РМЖ) с применением гибридных хирургических технологий.

### Материалы и методы

В период с 2017 по 2022 гг. в отделении нейрохирургии № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, в радиотерапевтическом отделении № 2 ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России были обследованы и пролечены 162 пациентки с метастазами РМЖ в головной мозг. Получено разрешение на проведение исследования согласно протокола Этического комитета № 9 от 09.12.2020, а также информированные согласия пациентов на участие в исследовании. Критериями включения были: 1) отсутствие предшествующего хирургического лечения и/или лучевой терапии церебральных метастазов РМЖ; 2) не более 4 церебральных метастазов по данным МРТ головного мозга; 3) по крайней мере 1 метастаз с кистозным компонентом; 4) оценка KPS  $\geq$  60; и 5) гистологическая верификация РМЖ. В исследование вошли 15 женщин в возрасте от 32 до 73 лет. Медиана возраста составила 47,29 года (Q<sub>1</sub> 37,5; Q<sub>3</sub> 57,5). На первом этапе были выделены критерии кистозных церебральных метастазов. Нами было принято решение относить любой метастаз с кистозным компонентом к этой категории новообразований, т. к. наличие кисты, вне зависимости от общего объема опухоли, определяет дальнейшую тактику лечения. Обследование проводилось по стандартному про-

токолу, включающему клинические, лабораторные исследования и методы нейровизуализации для больших нейрохирургического и онкологического профилей.

На основании компьютерного моделирования в программе 3D Slicer определяли общий объем опухоли, ее кистозного компонента и, рассчитанного вероятного значения остаточного размера неоплазмы после удаления жидкости, применяли 3 различных хирургических подхода. В наблюдениях с общим объемом метастаза, не превышающим 10 см<sup>3</sup>, применялось только СРХ. Если путем удаления жидкостного компонента создавались предпосылки к уменьшению остаточного объема новообразования до 10 см<sup>3</sup> и менее, первым этапом проводилась стереотаксическая аспирация, а затем — СРХ. В прочих случаях: при ожидаемом остаточном объеме солидной части (после предполагаемой аспирации кисты) более 10 см<sup>3</sup> выполнялась резекция опухоли и дальнейшая СРХ.

Послеоперационный МР-контроль проводился каждые 3 мес. и в случаях клинического ухудшения. Ответ на проводимое лечение, стабилизация процесса или прогрессирование определялась согласно критериям RANO для метастатических опухолей головного мозга. Неврологический статус оценивался до и после операции, а также совместно с интерпретацией данных МР-контроля. Функциональный статус пациентов и степень социальной адаптации больных определялись на основании шкал Карновски и ECOG.

Хирургическое вмешательство в объеме дренирования опухолевой кисты проводилось при помощи оптической навигации Medtronic. Нейронавигация осуществлялась с применением системы Medtronic Navigation StealthStation 7.0, основанной на использовании пассивной беспроводной оптической триангуляции. На основе данных предоперационного планирования, анализа и обработки серии снимков МРТ/КТ с шагом не более 1 мм, проводилась топографическая ориентация, расчёт траектории хирургического действия. СРХ выполнялась на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. Планирование СРХ осуществлялось с использованием станции Leksell Gamma Plan 10.1.1.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик — StatSoft.Inc). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, измерением центральной тенденции (среднее значение, медиана, межквартильный размах).

### Результаты

Число пациенток с кистозными неоплазмами (n = 15) среди всех больных с церебральными метастазами РМЖ (n = 162) составило 9,3 %. Стабилизация экстракраниального процесса на момент лечения по данным контрольных обследований была достигнута у 60 % (n = 9) пациенток, экстракраниальные метастазы диагностированы у 80 % (n = 12). На разных этапах лечения основного заболевания все пациенты получали системную терапию (неoadьювантную, адьювантную, ПХТ при прогрессировании, паллиативную полихимиотерапию) по схемам, соответствующим биологическим характеристикам первичной опухоли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами. 46,7 % (n = 7) пациен-

там с гиперэкспрессией и/или амплификацией HER2/неу, согласно результатам генетического исследования, назначена таргетная терапия. Единичные метастатические очаги в головном мозге были выявлены в 53,3 % случаев (n = 8), олигометастазы (2–4 метастатических очага в головном мозге) в 46,7 % (n = 7). Канцероматоз мозговых оболочек в области метастатического очага выявлен у двух пациентов (13,3 %). В зависимости от биологической структуры первичной опухоли большинство составили не люминальный HER2+ РМЖ (53,3 %, n = 8) и

базальноподобный РМЖ (40 %, n = 6), реже люминальный В HER2- РМЖ (6,7 %, n = 1), другие типы в исследовании представлены не были (табл. 1).

Медианное значение по шкале Карновского при поступлении 70 % (60; 80 %), при выписке 80 % (60; 90 %), по Шкале ECOG при поступлении 1 балл (0–2), при выписке 1 балл (0–2). Средний койко-день в стационаре составил 4. Средний объем опухоли до лечения составлял 27,5 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 17,8; Q<sub>3</sub> 37,5), после лечения 8,3 см<sup>3</sup> (Q<sub>1</sub> 7,05; Q<sub>3</sub> 10,35).

**Таблица 1. Характеристика включенных в анализ пациентов с метастазами рака молочной железы в головной мозг (МГМ) / Table 1. Characteristics of patients with breast cancer brain metastases included in the study**

Клинический критерий	Число абс. %. Медиана (Q1;Q3)	
Количество	n = 15	
Возраст	47,29 (37,5; 53,5)	
Статус системного процесса, экстракраниальные Mts		
Стабилизация	60 % (n = 9)	
Экстракраниальные Mts	80 % (n = 12)	
Mts в головном мозге		
Единичные	53,3 % (n = 8)	
Олигометастазы	46,7 % (n = 7)	
Канцероматоз оболочек	13,3 % (n = 2)	
Биологический тип РМЖ		
Не люминальный HER2 +	53,3 % (n = 8)	
Базальноподобный	40 % (n = 6)	
Люминальный В HER2 -	6,7 % (n = 1)	
Объем лекарственной противоопухолевой терапии		
НАПХТ	53,3 % (n = 8)	
АПХТ	33,3 % (n = 5)	
ППХТ	13,3 (n = 2)	
Химиотерапия в т. ч. в составе схем ТС, ТАС, CAF, CMF, FAC, AC	100 % (n = 15)	
Таргетная терапия	46,7 % (n = 7)	
Гормональная противоопухолевая терапия	13,3 % (n = 2)	
Ингибиторы костной резорбции	20 % (n = 3)	
Ингибиторы ароматазы	6,7 (n = 1)	
Индекс Карновского		
При поступлении	70 % (60; 80 %)	
При выписке	80 % (60; 90 %)	
Объем лечения		
СРХ	20 % (n = 3)	
Аспирация + СРХ	53,3 %(n = 8)	
Хирургия + СРХ	26,7 % (n = 4)	
Динамика объема опухоли		
	До лечения	После лечения
СРХ	9,3 см <sup>3</sup>	3,7 см <sup>3</sup> (2,3; 4,6 см <sup>3</sup> )
Аспирация + СРХ	37,5 см <sup>3</sup>	8,2 см <sup>3</sup> (1,9; 12,1 см <sup>3</sup> )
Хирургия + СРХ	21,1 см <sup>3</sup>	4,9 см <sup>3</sup> (1,8; 7,1 см <sup>3</sup> )

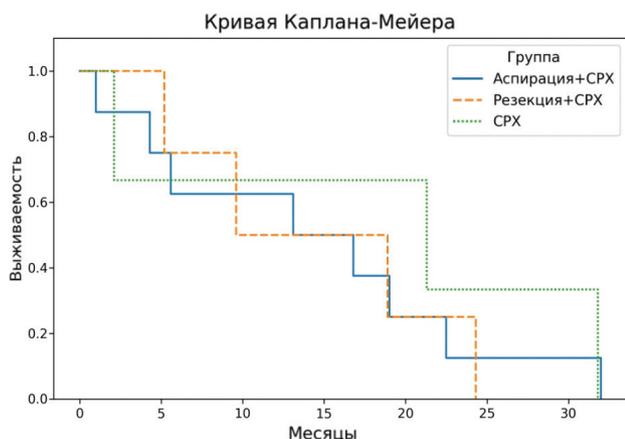


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы в зависимости от метода лечения по модели Каплана-Мейера

3 (20 %) пациентам проведена СРХ, в 8 случаях (53,3 %) выполнялась предварительная аспирация с последующим облучением, 4 пациентам (26,7 %) выполнена микрохирургическая резекция с последующей СРХ на ложе опухоли.

Радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож проведено в объеме от 15 до 24 Гр по 50 % изодозе в зависимости от объема опухоли.

В группе СРХ медианный объем опухоли был уменьшен с 9,3 см<sup>3</sup> до 3,7 см<sup>3</sup> (2,3; 4,6 см<sup>3</sup>), в группе дренирования и СРХ с 37,5 см<sup>3</sup> до 8,2 см<sup>3</sup> (1,9; 12,1 см<sup>3</sup>), в группе микрохирургии с последующей СРХ с 21,1 см<sup>3</sup> до 4,9 см<sup>3</sup> (1,8; 7,1 см<sup>3</sup>).

Средняя продолжительность наблюдения составила 13,1 мес. (от 1 до 39 мес.). При этом нами не было выявлено достоверных различий в отдаленных результатах между исследуемыми группами. Медиана общей выживаемости составила 16,8 мес. (Q<sub>1</sub> 10,1; Q<sub>3</sub> 21,5), показатели общей выживаемости не зависели от применяемого метода лечения (рис. 1).

Период без церебрального рецидивирования на сроках 2, 6 и 12 мес. составил 86,7, 66,7 и 46,7 % во всех группах. В единичных случаях после радиохирургического лечения выявлены только локальный и локальный и лептоменингеальный рецидивы. После проведения дренирования и аспирации кистозного компонента с последующей СРХ выявлены 2 случая локального и 1 дистантного рецидивирования с канцероматозом. В 3 случаях дистантного метастазирования проведено хирургическое вмешательство. Из 8 пациентов (53,3 %) с не люминальным HER2+ подтипом первичной опухоли локальный рецидив выявлен у 3 (20 %), локальный рецидив и лептоменингеальная диссеминация (ЛМД) в 1 случае (6,7 %). У пациентов с базальноподобным раком чаще других отмечены вновь выявленные метастазы (n = 4, 26,7 %), при этом в 1 случае (6,7 %) совместно с ЛМД. В 3 случаях

(20 %) с отдаленной церебральной прогрессией проведено облучение всего головного мозга, 6 пациентам (40 %) потребовалось проведение второго этапа СРХ. Осложнений, связанных с хирургическим вмешательством или лучевой терапией, выявлено не было.

### Обсуждение

Прогноз у больных с кистозными церебральными метастазами РМЖ крайне неблагоприятный, медиана выживаемости без лечения составляет в среднем 1–2 мес. [5]. После микрохирургической резекции продолжительность жизни составляет в среднем 12,7 мес., а при использовании радиохирургических методик — 14,85 мес. [6]. Гибридные методики и дифференциальный подход к лечению в наших наблюдениях позволили достичь общей выживаемости в 16,8 мес., при этом у пациенток в 46,6 % случаев отсутствовали признаки церебрального прогрессирования.

Очевидно, что радиохирургические методики менее травматичны и позволяют эффективно облучить неоплазмы в функционально-значимых областях, риск повреждения которых в ходе микрохирургической резекции крайне высок. Такие технологии являются более безопасными для пожилых, коморбидных пациентов и больных с коагулопатиями [7]. Основным препятствием для этого способа является объем новообразования. Так по данным Т. Jung и соавт., средний объем кистозных метастазов составлял 18,6 см<sup>3</sup>, варьируя от 8 до 72,3 см<sup>3</sup> [8]. Кроме этого, осложнения, которые возникают при облучении метастазов, коррелируют не столько с общей лучевой нагрузкой, сколько с объемом облучаемого очага относительно низкой дозой (10–12 Гр) — так называемым дозо-объемным эффектом. По данным Flickenger и соавт., была найдена зависимость вероятности постлучевого некроза от объема, облученного дозой 12 Гр (V<sub>12</sub>) [9]. В результате сформулировано требование, обуславливающее значение V<sub>12</sub> < 10 см<sup>3</sup> [10].

Выбор тактики лечения пациентов начинается с расчета всего объема опухоли и кистозной ее составляющей на этапе предоперационной подготовки с применением компьютерного планирования. Если объем кистозного компонента превышает 10 см<sup>3</sup>, целесообразно проведение предварительной стереотаксической аспирации. Если такие манипуляции не могут привести к приемлемому уменьшению размеров, мы проводили микрохирургическую резекцию с последующим облучением. Применение СРХ в самостоятельном виде или сразу после дренирования возможно в том случае, если диаметр остаточного солидного компонента ограничен 3 см [11].

Наш опыт сводится к проведению локального облучения непосредственно в первые 5 дней после аспирации кисты. Это позволяет снизить риск местного рецидива и повторного вмешательства, а также уменьшить срок пребывания больного в стационаре, что особенно важно для данной группы пациентов. При увеличении этого срока увеличивается угроза повторного накопления кистозной жидкости, что, в свою очередь, сводит к минимуму предшествующее лечение или требует повторной операции [12]. Sadik и соавт. отмечают, что повторное накопление жидкости при условии одномоментного выполнения этих процедур в один день наступило в 23,9 % случаев (11 из 46 кистозных метастазов) [13]. С целью профилактики такого развития событий Lv Junhui и соавт. рекомендуют установку резервуара Оммайя [14]. Однако вероятность возникновения инфекционных осложнений, ассоциированных с указанной имплантацией у данной когорты пациентов весьма значима и составляет 5,5–8 % [15], что побуждает нас ограничивать применение данной технологии. В нашем исследовании не было отмечено повторного накопления жидкости после одномоментной аспирации.

Принято считать, что хирургическое воздействие в отношении церебральных метастазов, будь то аспирация или микрохирургическая резекция, стимулирует развитие ЛМД. Данное состояние считается крайне неблагоприятным: при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни составляет 4–6 недель [16]. На наш взгляд этот процесс следует связывать не с хирургической техникой, а с молекулярно-генетическим вариантом РМЖ. Наиболее частым гистологическим типом, при котором развивается ЛМД, является лобулярная карцинома — 17–28 % от общего числа случаев, а внутренним биологическим ее подтипом — тройной негативный (ТН) РМЖ — до 40 % среди пациентов с ЛМД и в 3,5 раза чаще представлен среди пациентов с канцероматозом мозговых оболочек, чем среди всей популяции РМЖ [17, 18]. Это обусловлено изменениями в механизме клеточной адгезии: лобулярная карцинома характеризуется мутацией гена CDH1, приводящей к потере экспрессии E-кадгерина. Из-за нарушения регуляции E-кадгерина межклеточные контакты утрачивают свою функцию, и опухоль приобретает фенотип, склонный к нарушению целостности эпителия, стимулированию ангиогенеза и тканевой инвазии [19]. Другим предполагаемым механизмом ЛМД является нарушение регуляции в работе гематоэнцефалического барьера. Исследование, проведенное Voire и соавт., на моделях головного мозга мышей с ЛМД показали, что взаимодействие между молекулой компонента С3 и ее рецептором на клетках сосуди-

стого сплетения приводило к повреждению ГЭБ и миграции компонентов плазмы в ликвор, где они начинали действовать как факторы роста опухолевых клеток [20]. Следовательно, ЛМД стоит рассматривать не как осложнение хирургического вмешательства, а как естественное течение онкологического процесса.

Другой значимой проблемой, связанной с выбором методов лечения кистозных метастазов, является лучевой некроз. Как было упомянуто, риск развития последнего значительно возрастает при увеличении лучевой нагрузки, что делает актуальной тактику предварительной аспирации кистозной полости для уменьшения объема облучаемого очага. В противном случае, большая лучевая нагрузка на крупный метастаз может привести к образованию на месте облучаемого очага дополнительной кистозной полости как составного компонента постлучевого некроза от 0,9 % в случае первичной процедуры до 33,3 % в случае более чем 4-кратного облучения, что увеличит масс-эффект опухоли и нивелирует результаты проведенного ранее лечения [21]. Следует отметить, что решение облучить крупный метастаз без предварительного уменьшения объема кистозного компонента, но меньшей дозой, может не только быть неэффективным, но и оказаться стимулирующим для роста опухоли [22, 23].

### Заключение

Несмотря на очевидные успехи в терапии онкологических больных, все же несомненно, что ожидаемая продолжительность жизни пациенток с кистозными метастазами РМЖ в головной мозг крайне ограничена. В таком случае целью мультидисциплинарной команды является обеспечение приемлемого качества жизни в условиях высокой автономности. Использование гибридных хирургических технологий и дифференцированной тактики их выбора может обеспечить достижение указанного результата. Ведь с позиций пациент ассоциированной медицины научный поиск подразумевает не сравнение различных терапевтических опций с целью выбора единственной, а подбор наиболее эффективных методов и их комбинаций с учетом биологических характеристик самого неопластического процесса и индивидуальных особенностей конкретного больного.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Участие авторов*

Субботина Д.Р. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Сулин К.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Чинова К.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Трущелева С.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Курносоев И.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Белов И.Ю. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Карташев А.В. — написание текста рукописи, редактирование;

Чиркин В.Ю. — написание текста рукописи, редактирование;

Гуляев Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2020;31(4):481-488. doi:10.1016/j.nec.2020.06.001.
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511-21. doi:10.1093/neuonc/nox077.
- Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74. doi:10.1093/neuonc/now241.
- Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al. Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):128-33. doi:10.3171/jns.2005.102.s\_supplement.0128.
- Kim M, Cheok S, Chung LK, et al. Characteristics and treatments of large cystic brain metastasis: radiosurgery and stereotactic aspiration. *Brain Tumor Res Treat*. 2015;3(1):1-7. doi:10.14791/btrt.2015.3.1.1.
- Ebinu JO, Lwu S, Monsalves E, et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cystic cerebral metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):667-71. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.06.043.
- Franzin A, Vimercati A, Picozzi P, et al. Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis. *J Neurosurg*. 2008;109(2):259-67. doi:10.3171/JNS/2008/109/8/0259.
- Jung TY, Kim IY, Jung S, et al. Alternative treatment of stereotactic cyst aspiration and radiosurgery for cystic brain metastases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(4):234-41. doi:10.1159/000362935.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, et al. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(3):485-90. doi:10.1016/s0360-3016(97)89481-3.
- Korytko T, Radivoyevitch T, Colussi V, et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):419-24. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.980.
- Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer*. 2021;124(1):142-155. doi:10.1038/s41416-020-01175-y.
- Oshima A, Kimura T, Akabane A, et al. Optimal implantation of Ommaya reservoirs for cystic metastatic brain tumors preceding Gamma Knife radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2017;39:199-202. doi:10.1016/j.jocn.2016.12.042.
- Sadik ZHA, Hanssens PEJ, Verheul JB, et al. Stereotactic cyst aspiration directly followed by Gamma Knife radiosurgery for large cystic brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(2):343-350. doi:10.1007/s00701-020-04273-1.
- Lu J, Wu Z, Wang K, et al. Case report: Clinical and procedural implications of Ommaya reservoir implantation in cystic brain metastases followed by radiosurgery treatment. *Front Surg*. 2022;9:901674. doi:10.3389/fsurg.2022.901674.
- Noda R, Akabane A, Kawashima M, et al. Fractionated Gamma Knife radiosurgery after cyst aspiration for large cystic brain metastases: case series and literature review. *Neurosurg Rev*. 2022;45(5):3457-3465. doi:10.1007/s10143-022-01835-y.
- Trifiletti DM, Romano KD, Xu Z, et al. Leptomeningeal disease following stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*. 2015;124(3):421-7. doi:10.1007/s11060-015-1854-6.
- Mollica L, Leli C, Puglisi S, et al. Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: a systematic review of current evidence on diagnosis, treatment and prognosis. *Drugs Context*. 2021;10:2021-6-6. doi: 10.7573/dic.2021-6-6.
- Sacco K, Muhammad A, Saleem W, et al. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer. *Oncol Lett*. 2016;12(2):779-782. doi:10.3892/ol.2016.4745.
- Corso G, Pravettoni G, Galimberti V, et al. Clinical implication of E-cadherin deficiency in lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):751-752. doi:10.1007/s10549-018-5051-0.
- Boire A, Zou Y, Shieh J, et al. Complement component 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis. *Cell*. 2017;168(6):1101-1113.e13. doi:10.1016/j.cell.2017.02.025.
- Alattar AA, Carroll K, Hirshman BR, et al. Cystic formation after stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *World Neurosurg*. 2018;114:e719-e728. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.066.
- Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, et al. Stereotactic radiosurgery for postoperative metastatic surgical cavities: A critical review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(1):68-80. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.04.016.
- Park K, Bae GH, Kim WK, et al. Radiotherapy for brain metastasis and long-term survival. *Sci Rep*. 2021;11(1):8046. doi:10.1038/s41598-021-87357-x.

Поступила в редакцию 21.12.2022  
 Прошла рецензирование 13.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*D.R. Subbotina<sup>1</sup>, K.A. Sulin<sup>2</sup>, K.A. Chizhova<sup>2</sup>,  
S.V. Truscheleva<sup>2</sup>, I.A. Kurnosov<sup>2</sup>, I.Yu. Belov<sup>3</sup>,  
A.V. Kartashev<sup>4</sup>, V.Yu. Chirkin<sup>4</sup>, D.A. Gulyaev<sup>2</sup>*

### Hybrid surgical technologies in the treatment of cystic cerebral metastases of breast cancer

<sup>1</sup>North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>4</sup>A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** At present, there is a clear understanding and solid scientific foundation for the strategic directions and tactical approaches in treating solid cerebral metastases. However, the choice of treatment for cystic cerebral metastases presents a more complex challenge. This disparity emphasizes the urgent need to integrate scientifically validated hybrid treatment technologies for cystic cerebral metastases into routine clinical practice.

**Aim.** To explore the potential of utilizing hybrid surgical technologies in the treatment of cystic cerebral metastases of breast cancer.

**Materials and methods.** We conducted a comprehensive examination and treatment of 162 female patients with breast metastases to the brain. The study included 15 women aged between 32 and 73 years, who were diagnosed with cystic cerebral metastases. The treatment approach was determined based on the volume and proportion of the cystic and solid components. In cases where the anticipated removal of fluid

would result in a solid component volume of 10 cm<sup>3</sup> or less, stereotactic aspiration was performed as the initial step, followed by stereotactic radiosurgery (SRS). For cases with an expected residual volume of the solid component exceeding 10 cm<sup>3</sup> after presumed cyst aspiration, tumor resection was conducted, followed by subsequent SRS. When the total volume of metastases did not exceed 10 cm<sup>3</sup>, SRS alone was administered.

**Results.** Among all patients with cerebral metastases from breast cancer (n = 162), the number of patients with cystic neoplasms (n = 15) accounted for 9.3 %. The mean tumor volume before treatment was 27.5 cm<sup>3</sup> (Q1 17.8; Q3 37.4), which reduced to 8.3 cm<sup>3</sup> (Q1 7.05; Q3 10.35) after treatment. In 3 cases (20 %), only SRS was performed, while in 8 cases (53.3 %), preliminary aspiration followed by radiation therapy was conducted. Microsurgical resection with subsequent tumor bed SRS was performed in 4 patients (26.7 %). In the SRS group, the mean tumor volume decreased from 9.3 cm<sup>3</sup> to 3.7 cm<sup>3</sup> (2.3; 4.6 cm<sup>3</sup>), in the aspiration and SRS group from 37.5 cm<sup>3</sup> to 8.2 cm<sup>3</sup> (1.9; 12.1 cm<sup>3</sup>), and in the microsurgery group with subsequent SRS from 21.1 cm<sup>3</sup> to 4.9 cm<sup>3</sup> (1.8; 7.1 cm<sup>3</sup>).

**Conclusion.** We did not identify any significant differences in long-term outcomes between the study groups. The use of hybrid surgical technologies and a differentiated approach in their selection can contribute to achieving an acceptable quality of life in conditions of high autonomy.

**Keywords:** cystic cerebral metastases; breast cancer; radiosurgery; stereotactic aspiration

**For citation:** Subbotina DR, Sulin KA, Chizhova KA, Truscheleva SV, Kurnosov IA, Belov IYu, Kartashev AV, Chirkin VYu, Gulyaev DA. Hybrid Surgical Technologies in the Treatment of Cystic Cerebral Metastases of Breast Cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):462–469. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-462-469

### Сведения об авторах

*Субботина Дарья Романовна*, аспирант кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, +7(812)303–50–00; мл. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0836-4960>, SPIN-код 8244-1435, [subbotina737@yandex.ru](mailto:subbotina737@yandex.ru).

*Сулин Константин Андреевич*, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>, [konstantinsulin92@gmail.com](mailto:konstantinsulin92@gmail.com).

*Чиждова Ксения Александровна*, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>, [ginger\\_cat98@icloud.com](mailto:ginger_cat98@icloud.com).

*Трущелева Светлана Валерьевна*, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, +7(812)702–37–03, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-4976>, SPIN-код 7669-7205.

*Курносков Иван Александрович*, заведующий отделением нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, мл. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>, SPIN-код 9131-7381, [ivkurnosov@gmail.com](mailto:ivkurnosov@gmail.com).

*Белов Игорь Юрьевич*, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, ст. науч. сотр. отдела нейроонкологии и эндоскопии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439–95–55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>, SPIN-код 1024-1402; [belov\\_igor@list.ru](mailto:belov_igor@list.ru).

*Карташев Артем Владимирович*, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт, ст. науч. сотр. отдела лучевых и комбинированных методов лечения, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758,

Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>, SPIN-код 5675-9516, [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru).

*Чиркин Владислав Юрьевич*, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>, SPIN-код 2940-3562, [9831766@mail.ru](mailto:9831766@mail.ru).

*Гуляев Дмитрий Александрович*, д-р мед. наук, доц., гл. науч. сотр. НИЛ интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, +7(812)702-37-03, [pmu@almazovcentre.ru](mailto:pmu@almazovcentre.ru); Руководитель научного отдела нейроонкологии и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская д. 68, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>, SPIN – код 1612-8261, [gulyaevd@mail.ru](mailto:gulyaevd@mail.ru).

*Subbotina Daria Romanovna*, PhD student at Prof. A.L. Polenov Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia, +7 (812) 303-50-00; N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str, Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, email: [subbotina737@yandex.ru](mailto:subbotina737@yandex.ru), +7(812)439-95-55; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0836-4960>; SPIN-код 8244-1435.

*Sulin Konstantin Andreevich*, PhD student, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; email: [konstantinsulin92@gmail.com](mailto:konstantinsulin92@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6794-2420>.

*Chizhova Kseniya Alexandrovna*, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; email: [ginger\\_cat98@icloud.com](mailto:ginger_cat98@icloud.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>.

*Truscheleva Svetlana Valerievna*, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-4976>, SPIN-code: 7669-7205.

*Kurnosov Ivan Alexandrovich*, Head of the Department of Neuro-oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str, Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [ivkurnosov@gmail.com](mailto:ivkurnosov@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>, SPIN-code: 9131-7381.

*Belov Igor Yurievich*, PhD (Med.), MD, Neurosurgeon, National Medical Senior Researcher at the Research Division of Neuro-Oncology and Endoscopy, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [belov\\_igor@list.ru](mailto:belov_igor@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2671>, SPIN-code: 1024-1402.

*Kartashev Artem Vladimirovich*, PhD (Med.), MD, Radiotherapist, Senior Researcher at the Department of Radiation and Combined Methods of Treatment, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, +7(812)439-66-93, email: [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6714-6413>, SPIN-code: 5675-9516.

*Chirkin Vladislav Yurevich*, PhD (Med.), MD, Neurosurgeon, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 70, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia, email: [9831766@mail.ru](mailto:9831766@mail.ru), +7(812)439-66-93, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>, SPIN-code: 2940-3562.

*Gulyaev Dmitry Alexandrovich*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Chief Researcher of the Institute of Integrative Neurosurgical Technologies, Almazov National Medical Research Centre of MoH of Russia, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia, +7(812)702-37-03, email: [pmu@almazovcentre.ru](mailto:pmu@almazovcentre.ru); N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, 68, Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 174644, Russia, +7(812)439-95-55, email: [gulyaevd@mail.ru](mailto:gulyaevd@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>, SPIN-code: 1612-8261.



А.А. Закирова<sup>1,2</sup>, И.В. Решетов<sup>1,2</sup>, А.Л. Истранов<sup>1</sup>,  
 С.И. Самойлова<sup>1</sup>, Н.С. Сукорцева<sup>1</sup>, М.И. Диденко<sup>3</sup>

## Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутотрансплантатами

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

<sup>3</sup>ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва

**Актуальность.** Приоритетом при реконструкции органов полости рта после радикального хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований является восстановление таких жизненно важных функций, как глотание, речь, защита дыхательных путей от аспирации и поддержание нормальной внутриротовой чувствительности.

**Цель.** Определить преимущества использования иннервированных аутотрансплантатов на восстановление чувствительности при реконструкции органов полости рта.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 62 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта. Из них 32 человека — опытная группа, в которой выполнялась реконструкция иннервированными лоскутами, и 30 — группа контроля без иннервации. Из субъективных методов оценки применялись: восприятие температурной и болевой чувствительности, тест Вебера, тест Семменса-Вайнштейна, опрос. Для морфологической оценки прорастания нервных волокон в ткани аутотрансплантатов выполнялась трепан-биопсия с последующим морфологическим исследованием и иммуногистохимическим окрашиванием маркерами S100 и NF. Микропрепараты оценивались на предмет наличия и количества нервных структур. Для статистических расчетов использовалась программа StatTech v.3.0.9.

**Результаты.** Были выявлены статистически значимые различия в пользу опытной группы при оценке восприятия температурной чувствительности — 90,6 % (29) против 66,7 % (20) ( $p = 0,029$ ); при оценке острой боли — 78,1 % (25) против 33,3 % (10) ( $p < 0,001$ ); при тесте Семменса-Вайнштейна — 71,9 % (23) против 36,7 % (11) ( $p = 0,005$ ); при оценке дискриминационной чувствительности менее 5 мм — 12,5 % (4) против 0 %, от 5 до 10 мм — 34,4 % (11) против 6,7 % (2), более 10 мм — 53,1 % (17)

против 93,3 % (28). При иммуногистохимическом исследовании различия по качественному показателю различия не были статистически значимыми ( $p = 0,078$ ). Однако при количественной оценке нервных стволиков в группе иннервированных лоскутов медиана  $Me = 3$  (Q1-0; Q3-5), тогда как в группе неиннервированных лоскутов  $Me = 0$  (Q1-0; Q3-1), ( $p = 0,005$ ).

**Выводы.** Получены статистически значимые различия, подтверждающие, что иннервированные лоскуты превосходят неиннервированные лоскуты по восстановлению чувствительности и количеству нервных волокон.

**Ключевые слова:** иннервированные лоскуты; восстановление чувствительности; функциональная реконструкция; рак полости рта

Для цитирования: Закирова А.А., Решетов И.В., Истранов А.Л., Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Диденко М.И. Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутотрансплантатами. Вопросы онкологии. 2023;69(3):470–477. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-470-477

### Введение

Использование иннервированных лоскутов активно исследуется и обретает все большую популярность при реконструкции кисти, опорной части стопы, молочной железы, половых органов и органов полости рта [1-5]. Большинство авторов отмечают преимущества реиннервации такие, как ощущение реконструируемого органа как части собственного тела, более быстрое восстановление проприоцептивной чувствительности, обеспечивающей защиту от механического и термического воздействия, ускоренную реабилитацию пациентов и улучшение качества их жизни. Несмотря на очевидные преимущества,



Морфологическая оценка. Биопсия выполнялась при помощи пистолета Plurigun из центральной части лоскута, использовались иглы Fast-Cut-M диаметром 14G, глубина проникновения 15 мм, направление иглы — под углом 20° к поверхности лоскута. Процедура выполнялась с письменного согласия пациентов под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина. Биоптаты, включающие в себя кожу и подкожно-жировую клетчатку, фиксировали в 10 % забуференном, pH нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической автоматизированной обработке на аппарате Leica AutoStainerXL с последующим изготовлением парафиновых блоков, приготовлением срезов толщиной 5 мкм.

Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином. При световой микроскопии оценивали количество нервных стволиков биоптате на площади 4 мм<sup>2</sup>.

Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4-5 мкм монтировали на высокоадгезивные стекла, высушивали 2-3 ч при температуре 56-60 °С, затем в течение 18 ч при температуре 37 °С. Иммуногистохимический анализ проводили на образцах биоптатов с использованием коммерчески доступных наборов для обнаружения и автоматических методов окрашивания (BENCHMARK XT Ventana Medical Systems) и антителами к NF (N51.1.7) и S-100 (4C4.9). Оценена экспрессия этих маркеров в нейрональных и шванновских клетках с подсчетом количества нервных стволиков в биоптате на площади 4 мм<sup>2</sup>.

Статистический анализ. Для расчетов использовалась программа StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Для категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. На предмет соответствия нормальному распределению количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения использовалась медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1 – Q3). При сравнении двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни. Процентные доли при анализе сопряженности четырехпольных таблиц сравнивались при значениях ожидаемого явления более 10 с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, а при значениях ожидаемого явления менее 10 с помощью точного критерия Фишера.

## Результаты

Оценка чувствительности субъективными методами. В результате проведенного исследования мы выявили, что 75 % (24) пациентов из опытной группы с иннервированными лоскутами (n = 32) не ощущали аутотрансплантат в полости рта как «инородное тело», тогда как в группе с реконструкцией неиннервированными лоскутами (n = 30) этот показатель был ниже и составил 46,7 % (14). При сравнительном анализе с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона были выявлены статистически значимые различия (p = 0,022) (рис. 1).

В 90,6 % (29) пациенты из опытной группы смогли различить холодное и горячее, тогда как в контрольной группе процентный показатель составил 66,7 % (20). При сравнении групп использовали точный критерий Фишера и были выявлены существенные различия (p = 0,029) (рис. 1).

При воздействии острым предметом на перемещенные ткани острую боль ощущали 78,1 %

(25) из группы с иннервированными лоскутами и 33,3 % (10) — из контрольной группы. Также были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) (Хи-квадрат Пирсона).

Воздействие монофиламента Семменса-Вайнштейна при нагрузке массой 10 г ощущали 71,9 % (23) исследуемых из опытной группы и 36,7 % (11) — из контрольной (рис. 1). Лучший результат в группе реконструкции с иннервацией статистически значим с p = 0,005, используемый метод — Хи-квадрат Пирсона.

В результате проведения теста Вебера при расстоянии между иглами циркуля-измерителя менее 5 мм, воздействие двух игл ощущали 12,5 % (4) пациентов из опытной группы, при расстоянии от 5 до 10 мм ощущения были различимы у 34,4 % (11) из опытной группы и 6,7 % (2) — из контрольной группы, у 53,1 % (17) пациентов из опытной группы дискриминационная чувствительность была низкой и ощущалась при расстоянии более 10 мм, тогда как в опытной группе у 93,3 % (28) ощущения присутствовали при расстоянии более 10 мм, либо не были различимы вовсе (рис. 1). При анализе были выявлены существенные различия (p = 0,002) (Хи-квадрат Пирсона).

Морфологическая оценка. Окрашенные гистологические срезы оценивались специалистом-патоморфологом на предмет наличия и количества нервных структур. Экспрессия маркеров NF и S100 в нейрональных и шванновских клетках была выявлена как в опытных, так и в контрольных микропрепаратах. При этом различия по наличию нервных волокон в исследуемых группах не были статистически значимыми (p = 0,078). Так нервные структуры были обнаружены в 65,6 % (21) срезов, полученных от пациентов, которым выполнялась реконструкция иннервированными аутотрансплантатами и в 43,3 % (13) полученных от пациентов из контрольной группы. Однако различия по количеству нервных стволиков в опытной и контрольной группе имели статистическую значимость с p = 0,007 (Хи-квадрат Пирсона). Для более ясного понимания распределения количества нервных стволиков между группами абсолютные значения и процентные доли приведены в табл. 2. Помимо этого был проведен численный анализ показателя «количество нервных стволиков» в зависимости от групп исследования, при котором было выявлено, что в группе иннервированных лоскутов медиана значений составила 3 с Q1–Q3 от 0 до 5, тогда как в группе неиннервированных лоскутов медиана составила 0 с Q1–Q3 от 0 до 1 (p = 0,005) (табл. 3). Интересным является клиническое наблюдение, когда у одной из пациенток из опытной группы, было найдено 32 нервных стволика в микропрепарате, тогда как у остальных максимальное значение достигало 7 нервных стволиков (табл. 2).

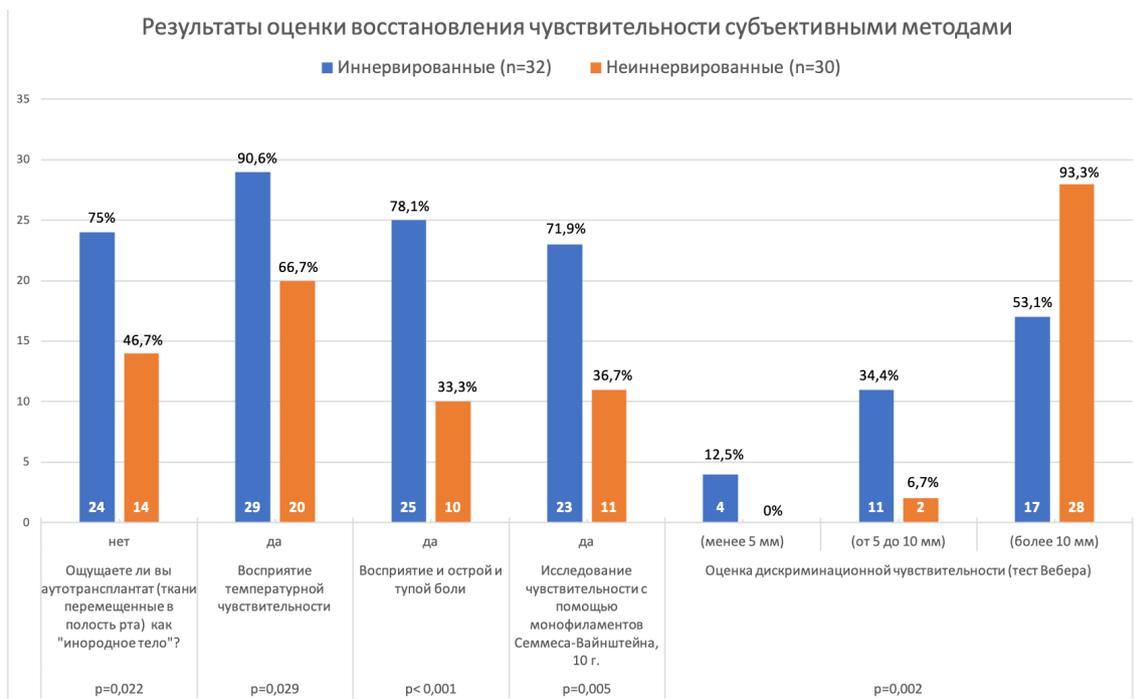


Рис. 1. Сравнительная оценка восстановления чувствительности в аутотрансплантатах субъективными методами

**Таблица 2. Качественная и количественная оценка наличия нервных структур при ИГХ в препаратах, полученных из биоптатов лоскутов**

Показатели	Категории	Инервированные (n = 32)	Неиннервированные (n = 30)	p
Наличие нервных волокон	да	21 (65,6 %)	13 (43,3 %)	0,078
	нет	11 (34,4 %)	17 (56,7 %)	
Количество нервных стволиков при окраске S100/NF	1	1 (3,1 %)	9 (30,0 %)	0,007*
	3	7 (21,9 %)	1 (3,3 %)	
	4	4 (12,5 %)	1 (3,3 %)	
	5	3 (9,4 %)	0 (0,0 %)	
	6	2 (6,2 %)	1 (3,3 %)	
	7	3 (9,4 %)	1 (3,3 %)	
	32	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	

\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

**Таблица 3. Сравнительный анализ количества нервных стволиков в исследуемых группах**

Группы исследования	Количество нервных стволиков при окраске S100/NF			p
	Me	Q1-Q3	n	
Инервированные	3	0-5	32	0,005*
Неиннервированные	0	0-1	30	

\* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

### Обсуждение

Существуют различные мнения как в пользу, так и против использования иннервированных аутотрансплантатов при реконструкции органов полости рта [9]. Однако исследований, предлагающих объективные данные, достаточно мало и часто они ограничены небольшим размером выборки и отсутствием контрольных

групп [10–13]. Проведя систематический обзор A.W. Namin и соавт., пришли к выводу, что для улучшения результатов лечения пациентов с реконструкцией органов полости рта необходимо разработать оптимальную стандартизированную методологию оценки функциональных результатов, включающую в себя как субъективные, так и объективные методы [4].

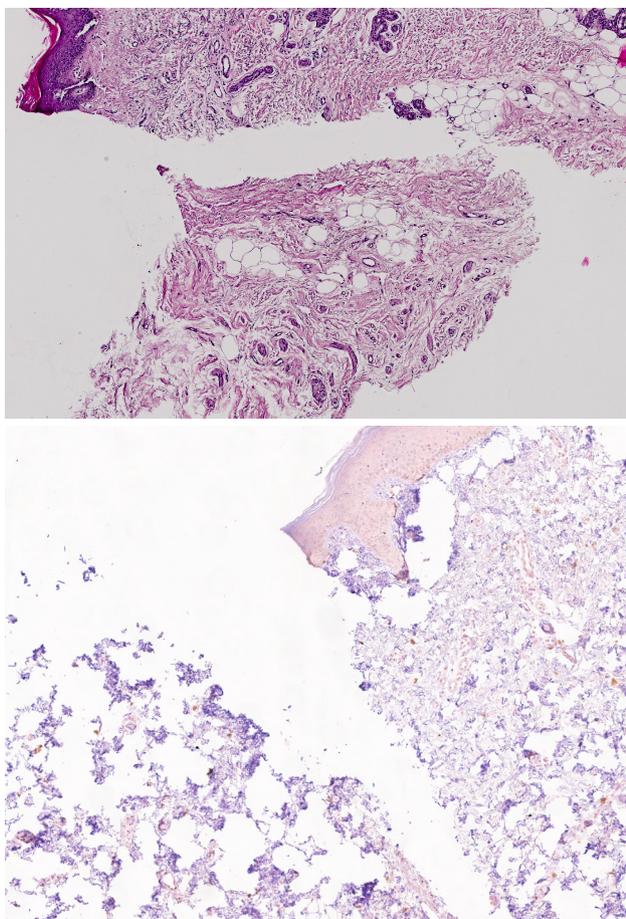


Рис. 2. Клинический пример наличия 32 нервных стволиков в микропрепарате пациента с реконструкцией неба свободным иннервированным кожно-фасциальным лучевым аутоотрансплантатом: а — экспрессия NF в нервных стволиках, ув.  $\times 100$ ; б — окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$

Первым исследованием, в котором для оценки реиннервации лоскутов, помимо рутинных методов восстановления чувствительности, использовалась биопсия с последующим ИГХ окрашиванием микропрепаратов была работа F. Katou, опубликованная в 1995 г. [14]. Всем пациентам выполнялось замещение дефектов полости рта лучевым лоскутом, 4 из них с иннервацией и 9 без иннервации. Авторы пришли к выводу, что использование иннервированных лоскутов является предпочтительным в сравнении с нервированными, и что структура нервных волокон была сохранной в иннервированных лоскутах, тогда как в неиннервированных были выявлены дегенеративные изменения.

Наиболее близкой к нашей работе является исследование J.H. Kim и др. от 2008 года, в котором авторы сравнивали результаты лечения 27 пациентов с реконструкцией органов полости рта лучевыми лоскутами с иннервацией (15 пациентов) и без (12 пациентов) [15]. Исследование, как и предыдущее, характеризовалось небольшой выборкой пациентов. В результате были выявлены статистически значимые различия в пользу применения иннервированных

лоскутов. Авторы отметили, что в группе с иннервацией количество нервных волокон в срезах было больше, они были более крупными и структурированными.

В проведенном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий относительно наличия нервных волокон в биоптатах, однако были выявлены существенные различия в их количестве. Если в контрольной группе чаще выявлялось наличие лишь одного нервного стволика в срезе 30,0 %, то в опытной группе чаще встречалось от 3–4 нервных стволиков (в 21,9 % и 12,5 % соответственно) и более (табл. 2). Значимо, что объективные данные, подтверждающие прорастание нервных волокон в подкожно-жировую клетчатку лоскутов, действительно согласуются с субъективной оценкой восстановления чувствительности.

Ограничением исследования служило то, что не все пациенты, перенесшие реконструкцию, были согласны с процедурой выполнения биопсии из «здоровых» тканей лоскута. Изначально планировалось производить биопсию из нескольких участков лоскута, однако, с учетом данных литературы и для ограничения травматизации лоскута и неприятных ощущений у пациентов, был избран метод забора трепан-биоптатов из центральной части лоскута при помощи пистолета, короткой и толстой иглы 14G. Так по наблюдению L. Yар, в иннервируемых лоскутах сенсорное восприятие восстанавливается от центра к периферии и имеет тенденцию к улучшению чувствительности с течением времени, тогда как в неиннервируемых лоскутах чувствительность восстанавливается от периферии к центру и часто отсутствует в центре [16]. Таким образом, индикатором восстановления чувствительности иннервированных лоскутов служит именно центральный участок, а восстановление чувствительности в периферической части лоскута можно объяснить механизмом прорастания нервных волокон из донорского ложа [17–19].

Многие авторы отмечают большую удовлетворенность пациентов результатами лечения при реконструкции иннервированными лоскутами [20]. Так в качестве одного из индикаторов восстановления чувствительности мы задавали вопрос: «ощущаете ли вы аутоотрансплантат в полости рта как инородное тело?». И получили результаты, подтверждающие, что при восстановлении иннервации, большое количество пациентов ответили «нет». По нашему мнению, наиболее значимую проблему, которую решают иннервированные лоскуты как при реконструкции органов полости рта, так и при реконструкции других областей, это ощущение реконструированного органа, как части собственного тела.

### Заключение

В результате проведенного проспективного исследования получены статистически значимые различия, подтверждающие, что иннервированные лоскуты превосходят неиннервированные лоскуты по восстановлению чувствительности и количеству нервных волокон. Предложенная методика выполнения биопсии из центральной части лоскута с последующей подготовкой микропрепаратов и ИГХ окрашиванием является оптимальной для объективной оценки прорастания нервов в ткани лоскута.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Закирова А.А. — сбор данных, проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, статистическая обработка, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи, написание итогового варианта статьи;

Решетов И.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, окончательное утверждение публикуемой версии статьи;

Истранов А.Л. — анализ полученных данных, корректировка черновика статьи;

Самойлова С.И. — разработка дизайна исследования, подготовка микропрепаратов, сканирование препаратов, выполнение микрофотографий, морфологическая оценка, анализ полученных данных;

Сукорцева Н.С. — сбор данных, анализ полученных данных;

Диденко М.И. — подготовка микропрепаратов, сканирование препаратов, выполнение микрофотографий, морфологическая оценка, анализ полученных данных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. R inkinen JR, Diamond S, Lans J, et al. Neurotized free tissue transfer for foot reconstruction: a systematic review. *J Reconstr Microsurg.* 2020;36(1):32–40. doi:10.1055/s-0039-1694734.
2. Abbas F, Klomparens K, Simman R. Functional and psychosocial outcomes following innervated breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(9):E4559. doi:10.1097/GOX.0000000000004559.
3. Li H, Zhu W, Wu S, et al. Anatomical analysis of antebrachial cutaneous nerve distribution pattern and

its clinical implications for sensory reconstruction. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222335. doi:10.1371/journal.pone.0222335.

4. Namin AW, Varvares MA. Functional outcomes of sensate versus insensate free flap reconstruction in oral and oropharyngeal reconstruction: A systematic review. *Head and Neck.* John Wiley and Sons Inc. 2016;38(11):1717–21. doi:10.1002/hed.24494.
5. Reshetov IV, Zakirova AA. Comparative analysis of oral cavity organ reconstruction methods with axial and free innervated flaps. *Head and Neck Russian Journal.* 2022;10(1):69–75. doi:10.25792/HN.2022.10.1.69-75.
6. Yang W, Wen G, Zhang F, et al. Free neurosensory flap based on the accompanying vessels of lateral sural cutaneous nerve: anatomic study and preliminary clinical applications. *J Plast Surg Hand Surg.* 2021;55(2):111–7. doi:10.1080/2000656X.2020.1838294.
7. Kuriakose MA, Loree TR, Spies A, et al. Sensate radial forearm free flaps in tongue reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(12):1463. doi:10.1001/archotol.127.12.1463.
8. Beugels J, Cornelissen AJM, Spiegel AJ, et al. Sensory recovery of the breast after innervated and non-innervated autologous breast reconstructions: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(9):1229–41. doi:10.1016/j.bjps.2017.05.001.
9. Manrique OJ, Leland HA, Langevin CJ, et al. Optimizing outcomes following total and subtotal tongue reconstruction: a systematic review of the contemporary literature. *J Reconstr Microsurg.* 2017;33(2):103–11. doi:10.1055/s-0036-1593772.
10. Calabrese L, Saito A, Navach V, et al. Tongue reconstruction with the gracilis myocutaneous free flap. *Microsurgery.* 2011;31(5):355–59. doi:10.1002/micr.20885.
11. Grinsell D, Yue BYT. The functional free innervated medial gastrocnemius flap. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30(7):451–6. doi:10.1055/s-0034-1372367.
12. Biglioli F, Liviero F, Frigerio A, et al. Function of the sensate free forearm flap after partial glossectomy. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(6):332–9. doi:10.1016/j.jcms.2006.04.005.
13. Yu P, Robb GL. Reconstruction for total and near-total glossectomy defects. *Clin Plast Surg.* 2005 Jul;32(3):411–9. doi:10.1016/j.cps.2005.02.005.
14. Katou F, Shirai N, Kamakura S, et al. Intraoral reconstruction with innervated forearm flap: A comparison of sensibility and reinnervation in innervated versus noninnervated forearm flap. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(6):638–44. doi:10.1016/s1079-2104(05)80243-4.
15. Kim JH, Rho YS, Ahn HY, et al. Comparison of sensory recovery and morphologic change between sensate and nonsensate flaps in oral cavity and oropharyngeal reconstruction. *Head Neck.* 2008;30(8):1099–104. doi:10.1002/hed.20844.
16. Yap LH, Whiten SC, Forster A, et al. Sensory recovery in the sensate free transverse rectus abdominis myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(5):1280–8. doi:10.1097/01.PRS.0000156988.78391.D6.
17. Ayhan Oral M, Zeynep Sevim K, Görgü M, Yücel Öztan H. Sensory recovery with innervated and noninnervated flaps after total lower lip reconstruction: a comparative study. *Plast Surg Int.* 2013;2013:1–7. doi:10.1155/2013/643061.

18. Xie Y, Fang F, Su P, et al. Quantification of axonal ingrowth and functional recovery in a myocutaneous flap model in rats with strong clinical implications. *Wound Repair Regen.* 2020;28(6):823–33. doi:10.1111/wrr.12854.
19. Taminato M, Tomita K, Yano K, et al. Targeted sensory reinnervation by direct neurotization of skin: An experimental study in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(9):2379–86. doi:10.1016/j.bjps.2020.12.101.
20. Fan S, Zhang H, Li Q, et al. A novel anatomy-based five-points eight-line-segments technique for precision subtotal tongue reconstruction: A pilot study. *Oral Oncol.* 2019;89:1–7. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.12.004.

Поступила в редакцию 13.03.2023  
 Прошла рецензирование 16.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*A.A. Zakirova<sup>1,2</sup>, I.V. Reshetov<sup>1,2</sup>, A.L. Istranov<sup>1</sup>,  
 S.I. Samoilova<sup>1</sup>, N.S. Sukortseva<sup>1</sup>, M.I. Didenko<sup>3</sup>*

### **Clinical and morphological evaluation of innervation restoration after defects elimination in patients with oral cancer using functional flaps**

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Department of Oncology and Plastic Surgery, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Private Healthcare Institution Central clinical hospital RZD-Medicine, Centralised Pathology Centre, Moscow, the Russian Federation

**Introduction.** The priority in the oral cavity reconstruction after radical surgical treatment for malignant tumors is restoration of such vital functions as swallowing, speech, protection

of the respiratory tract from aspiration, and maintenance of normal intraoral sensitivity.

**Aim.** To determine the benefits of innervated autografts usage for sensory recovery in reconstructed organs.

**Materials and methods.** The study was performed prospectively on 62 patients with oral cavity malignant tumors. 32 patients were included in experimental group, where reconstruction was performed using innervated flaps, and 30 were in control group without innervation. The sensory recovery was evaluated by the following subjective methods: assessment of thermal and pain sensitivity, Weber test, Semmens-Weinstein test, and questionnaires. For morphological evaluation of nerve fibers ingrowth into the autograft tissue, a trepan-biopsy was performed followed by morphological examination immunohistochemical (IHC) staining with S100 and NF markers. Slides was studied for the presence and the amount of nerve fibers. The StatTech v.3.0.9 program was used for statistical calculations.

**Results.** Statistically significant differences were found in favor of the experimental group in assessing of thermal sensitivity — 90.6 % (29) vs. 66.7 % (20) ( $p = 0.029$ ); in assessing acute pain — 78.1 % (25) vs. 33.3 % (10) ( $p < 0.001$ ); in Semmens-Weinstein test — 71.9 % (23) versus 36.7 % (11) ( $p = 0.005$ ); in assessing discriminative sensitivity: less than 5 mm — 12.5 % (4) vs 0 %, from 5 to 10 mm — 34.4 % (11) vs 6.7 % (2), more than 10 mm — 53.1 % (17) vs 93.3 % (28). No statistically significant differences were found in the qualitative indicator during IHC examination ( $p = 0.078$ ). However, in the quantitative evaluation of nerve fibers, the median was  $Me = 3$  (Q1-0; Q3-5) in the innervated flap group, while it was  $Me = 0$  (Q1-0; Q3-1) in the non-innervated flap group ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion.** Statistically significant differences were obtained, confirming that innervated flaps outperform non-innervated flaps in restoring sensitivity and number of nerve fibers.

**Keywords:** innervated flaps, sensation recovery, functional reconstruction, oral cancer

**For citation:** Zakirova AA, Reshetov IV, Istranov AL, Samoilova SI, Sukortseva NS, Didenko MI. Clinical and morphological evaluation of innervation restoration after defects elimination in patients with oral cancer using functional flaps. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):470–477. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-470-477

### **Сведения об авторах**

*Закирова Альбина Азатовна*, асп. кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), старший преподаватель кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 1272-2779, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-9427>, [dr.zakirovasurg@gmail.com](mailto:dr.zakirovasurg@gmail.com).

*Решетов Игорь Владимирович*, акад. РАН, проф., д-р мед. наук, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 3845-6604, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

*Истранов Андрей Леонидович*, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 строение 1; SPIN-код: 5248-0477, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>.

*Самойлова Светлана Ивановна*, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 строение 1; SPIN-код: 8823-4106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

*Сукорцева Наталья Сергеевна*, врач-онколог онкологического отделения комбинированных методов лечения университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 1728-6019, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

*Диденко Маргарита Игоревна*, врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического центра ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», 129128, Москва, ул. Будайская д.2, к.13; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

*Zakirova Albina Azatovna*, PG Student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Lecturer of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBU FSCC of FMBA; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; email: [dr.zakirovasurg@gmail.com](mailto:dr.zakirovasurg@gmail.com), SPIN-code: 1272-2779, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-9427>.

*Reshetov Igor Vladimirovich*, DSc (Med.), Academician of the RAS, Prof., Director of the L.L. Levshin. Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBU FSCC of FMBA; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 3845-6604, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

*Istranov Andrey Leonidovich*, DSc (Med.), Prof. of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 5248-0477, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

*Samoilova Svetlana Ivanovna*, PhD (Med.), Assoc. Prof., the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 8823-4106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

*Sukortseva Natalya Sergeevna*, MD, Oncologist of the Oncology Department of Combined Treatment Methods, University Clinical Hospital №1 (Sechenov University), Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 1728-6019, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

*Didenko Margarita Igorevna*, MD, Pathologist of the Centralised Pathology Centre, Private Healthcare Institution Central clinical hospital RZD-Medicine, 2/13 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.



*В.В. Польшкин<sup>1</sup>, П.А. Исаев<sup>1</sup>, А.А. Ильин<sup>1</sup>, А.К. Плугарь<sup>1</sup>,  
 Т.Г. Сорокин<sup>1</sup>, А.Л. Потапов<sup>1</sup>, С.А. Иванов<sup>1,3</sup>, А.Д. Каприн<sup>2,3,4</sup>*

## Трансоральные эндоскопические операции при новообразованиях щитовидной железы: первый опыт одного центра в Российской Федерации

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

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>4</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Актуальность.** Трансоральная эндоскопическая хирургия щитовидной железы с вестибулярным доступом (ТОЕТВА) является одной из новейших методик, которая не приводит к образованию рубца на передней поверхности шеи.

**Цель.** Мы сообщаем здесь о нашем первом опыте использования ТОЕТВА и его краткосрочных результатах у пациентов с новообразованиями щитовидной железы.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 60 пациентов с новообразованиями щитовидной железы, перенесших ТОЕТВА в МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с июня 2022 г. по август 2022 г. У 36 пациентов новообразование было представлено фолликулярной опухолью щитовидной железы, размером от 1 до 5 см, у 24 — папиллярным раком щитовидной железы, распространенностью сT1a — 20 пациентов, сT1b — 4 пациента. Ретроспективно проанализированы клиникопатологические данные и краткосрочные послеоперационные результаты.

**Полученные результаты.** Среди 60 вмешательств ТОЕТВА 15 пришлось на тиреоидэктомию и 45 на гемитиреоидэктомию. Средний возраст составил 32,1 года, среднее время операции — 110 ± 21,4 мин. Размер опухоли варьировал от 0,5 до 5 см. У одного пациента был транзиторный парез голосовых связок. Среди 15 пациентов с тиреоидэктомией у 3 развилась транзиторная гипокальциемия. Не было отмечено повреждений ментального нерва, инфекций области хирургического вмешательства и сером.

**Вывод.** Трансоральная хирургия щитовидной железы может быть альтернативным вариантом открытому хирургическому вмешательству для тщательного отобранных пациентов с новообразованиями щитовидной железы, в т. ч. с раком щитовидной железы.

**Ключевые слова:** трансоральная эндоскопическая тиреоидэктомия; гемитиреоидэктомия; ТОЕТВА; вестибулярный доступ; рабочее пространство; преддверие рта; новообразования щитовидной железы

**Для цитирования:** Польшкин В.В., Исаев П.А., Ильин А.А., Плугарь А.К., Сорокин Т.Г., Потапов А.Л., Иванов С.А., Каприн А.Д. Трансоральные эндоскопические операции при новообразованиях щитовидной железы: первый опыт одного центра в Российской Федерации. Вопросы онкологии. 2023;69(3):478–486. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-478-486

### Введение

Более сорока лет прошло с тех пор, когда была выполнена первая эндоскопическая операция. В настоящее время это направление стало стандартом почти во всех областях онкологии [1]. Однако в хирургии щитовидной железы (ЩЖ) эндоскопические доступы появились позже. Это объясняется отсутствием естественной полости вокруг органа. Все пространство, необходимое для визуализации и работы, создается достаточно сложно, но из-за растущих эстетических требований, особенно у молодых женщин, были разработаны различные эндоскопические доступы к ЩЖ, такие как подключичный, ареолярный, грудной, подмышечный, подмышечно-грудной, дорсальный и др. [2, 3, 4]. Вместе с тем, были также высказаны опасения, что эти подходы требуют обширной отсепаровки тканей и сопряжены с последующими осложнениями [5]. С появлением оригинальных эндоскопических инструментов стало возможным выполнение трансоральных эндоскопических вмешательств на ЩЖ вестибулярным доступом (transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach — ТОЕТВА) [6]. Однако данная методика требует тщательного и продуманного изучения, прежде чем стать эталоном для пациентов с новооб-

разованиями щитовидной железы (НЩЖ). Мы хотели бы сообщить о нашем опыте проведения подобных операций в условиях одного центра у пациентов с НЩЖ.

### Материалы и методы

Характеристика пациентов. В основу настоящей работы положены наблюдения 60 пациентов с НЩЖ, которые находились в лечении в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 06.06.2022 по 12.08.2022. Возраст больных колебался от 12 до 68 лет, составляя в среднем  $32,1 \pm 3,6$  лет. Мужчин было 8 (13,3 %), женщин — 52 (86,7 %).

У 36 пациентов до хирургического вмешательства новообразования были представлены фолликулярной опухолью щитовидной железы (ФОЩЖ), размером от 1 до 5 см, в среднем  $2,5 \pm 1$  см. У 24 пациентов был папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ). Распространенность злокачественных опухолей оценивалась согласно TNM (классификация злокачественных опухолей, 8-е издание; UICC, 2017) cT1a — 20 пациентов, cT1b — 4 пациента.

Всем пациентам выполнены эндоскопические операции на ЩЖ вестибулярным доступом: у 45 (75 %) больных в объеме гемитиреоидэктомии (ГТЭ), у 15 (25 %) — тиреоидэктомии (ТЭ). При раке ЩЖ выполнялась превентивная лимфаденэктомия клетчатки шеи (уровень VI).

Хирургическая техника. Вестибулярный доступ трансоральной эндоскопической ТЭ проводили следующим образом. Под общей анестезией больного укладывали на спину с небольшой гиперэкстензией в шейном отделе позвоночника. Анестезиологическое пособие — комбинированный эндотрахеальный наркоз с назо-трахеальной интубацией. Проводили периоперационную антибактериальную профилактику. Полость рта обрабатывали 0,05 % раствором гибитана (хлоргексидина), далее после антисептической обработки и изоляции операционного поля выполняли инфильтрацию слизистой оболочки, подслизистого слоя в нижнем своде преддверия рта, подбородочной области и в подподбородочном треугольнике раствором адреналина в соотношении 1 мг адреналина на 500 мл физиологического раствора. Оперировавший хирург стоял у головы пациента лицом к монитору, ассистент стоял справа от пациента. Доступ через рот осуществлялся с использованием 11-мм порта и двух 5-мм портов (рис. 1). Три вестибулярных разреза: один из них представлял собой 10-миллиметровый поперечный разрез над уздечкой для порта камеры, а два других представляли собой 5-миллиметровые вертикальные разрезы, которые сделаны латерально от резцов и предназначены для инструментальных портов. Мы использовали 10-мм эндоскоп с углом обзора 30° и давлением от 5 до 7 мм рт. ст. с настройкой высокого потока (15–20 л/мин) для нагнетания углекислого газа (диоксида углерода — CO<sub>2</sub>). Субплатизмальное пространство разрабатывали с применением диссекции. Инсуффляцию CO<sub>2</sub> обычно использовали, чтобы держать рабочее пространство (РП) открытым. РП формировали, оставляя гортань верхней границей, яремную вырезку нижней границей, передне-медиальные края грудиноключично-сосцевидных мышц в качестве боковых границ. Грудинно-подъязычные мышцы рассекали по белой линии в краниокаудальном направлении от подбородочного треугольника до яремной вырезки. Перешеек ЩЖ сначала идентифицировали, приподнимали и пересекали. Вены и артерии, снабжающие ЩЖ, пересекали как можно ближе к собственной фасции ЩЖ. Паращитовидные железы локализовали и сохраняли. Возвратный гортанный нерв (nervus laryngeus recurrens — ВГН) прослеживали на протяжении визуальном (рис. 3). Кроме того, проводили его интраоперационный нейромониторинг (ИОНМ). Далее

препарат помещали в контейнер и удаляли. Послеоперационную рану послойно ушивали. Надевали эластичный бандаж на подбородочную область и переднюю поверхность шеи.

### Результаты

59 из 60 эндоскопических операций на ЩЖ вестибулярным доступом были успешно завершены. В табл. 1 представлены основные результаты оперативного лечения. В одном случае была конверсия в результате неконтролируемого кровотечения из расширенной передней яремной вены с тенденцией к развитию газовой эмболии CO<sub>2</sub>. У этой пациентки было ожирение 2 степени и анатомические особенности — короткая шея. Инсуффляция CO<sub>2</sub> была немедленно остановлена, начата вентиляция 100 % кислородом и жизненные показатели спонтанно восстановились без необходимости реанимации.

Длительность хирургических вмешательств колебалась от 60 до 180 мин, в среднем  $110 \pm 21,4$  мин. Среднее время операций ГТЭ и ТЭ составило  $105,4 \pm 25,7$  и  $120,3 \pm 23,5$  соответственно.

У одного пациента после ТЭ отмечен транзиторный парез гортани с восстановлением голосовой функции через 1 мес. после операции. У трех из 15 пациентов, которым выполнена ТЭ, развилась транзиторная гипокальциемия, которая самостоятельно купировалась через 1 мес. Из местных послеоперационных осложнений отмечались внутрикожные гематомы и парестезия кожи подбородочной области, которые не нуждались в лечении. Косметическими результатами были довольны все пациенты. Других осложнений, таких как скопление серомы, гематомы, инфекция в области хирургического вмешательства или повреждение подбородочного нерва (ПН), не было.

По результатам морфологического исследования у 31 (51,7 %) пациента установлена ФОЩЖ, у 29 (48,3 %) — ПРЩЖ I и II стадии. У 4 пациентов с ФОЩЖ при плановом морфологическом исследовании диагностирован ПРЩЖ.

Из табл. 1 видно, что у 4 из 29 больных с РЩЖ были обнаружены регионарные метастазы. Ни в одном наблюдении не выявлено выхода опухоли за пределы капсулы ЩЖ и инвазии окружающих анатомических структур, а также периневрального и периваскулярного роста опухоли. У 10 пациентов, после удаления ЩЖ установлен мультифокальный рост.

Из 15 пациентов, перенесших ТЭ, трем пациентам после операции была проведена радиоабляция. Стимулированные сывороточные уровни ТГ при абляции у них составили 0,36, 0,21 и 0,11 соответственно. За время наблюдения рецидивов и летальных исходов не было.

**Таблица 1. Результаты хирургического лечения**

Показатель	n = 60
Предоперационный диагноз по данным тонкоигольной аспирационной биопсии	
Фолликулярная опухоль	36
Папиллярный рак щитовидной железы	24
Объем вмешательства	
Тиреоидэктомия	15
Гемитиреоидэктомия	45
Среднее время операции, мин	110 ± 21,4
Тиреоидэктомия	120,3 ± 23,5
Гемитиреоидэктомия	105,4 ± 25,7
Средняя кровопотеря, мл	30,2 ± 25,3
Средний размер удаленного препарата, см	2,5 ± 1
Данные морфологического исследования	
Фолликулярная аденома	31
Папиллярный рак	29
T1a	21
T1b	8
Экстратиреоидное распространение	0
Периневральный и периваскулярный рост	0
Мультифокальный тип	10
Метастазы в лимфатические узлы шеи	
N0	24
N1a	5
N1b	0
Осложнения	
Конверсия	1
Кровотечение	1
Эмфизема	0
Инфекционные осложнения	0
Парез ВГН	1
Транзиторный гипопаратиреоз	3
Гематома	0
Серома	0
Газовая эмболия CO <sub>2</sub>	1
Длительность пребывания в стационаре, койко-день	3 ± 0,8
Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), баллы	
1 сутки	3,1 ± 0,8
2 сутки	2,5 ± 0,7
3 сутки	2 ± 0,6

С целью иллюстрации возможности сохранения эстетического контура шеи приводим клинический пример успешного лечения.

Пациентка К., 28 лет, диагноз: РЩЖ, сT1bN0M0, I стадия. Из анамнеза: узел в левой доле щитовидной железы 1,2 × 0,9 см впервые выявлен в декабре 2021 г. Выполнена пункционная биопсия. Заключение: картина коллоидного зоба. В мае 2022 г., при обследовании перед планируемой беременностью выполнено эхографическое исследование ЩЖ, отмечен рост узла до 1,8 × 1,6 см. Произведена повторная пункционная биопсия. Верифицирован ПРЩЖ. По системе Bethesda, 2017 — 6 категория. Рекомендована операция в объеме трансоральной эндоскопической ТЭ вестибулярным доступом в условиях высокоспециализированного отделения клиники МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Накануне операции проводилась стратификация риска тромбоэмболических осложнений по шкале Caprini и трубной интубации трахеи, на основании клинических рекомендаций Федерации анестезиологов и реаниматологов России [7].

Премедикация включала в себя феназепам 1 мг перорально накануне вечером, 10 мг си-

базона и 20 мг тримеперидина в/м за 40 мин до операции. Антибиотикопрофилактика — амоксициллина/клавуланат 1,2 в/в за 40 мин до кожного разреза. Венозный доступ — катетер в локтевой вене.

В операционной осуществлялся непрерывный мониторинг неинвазивного АД, ЧСС, ЭКГ во II отведении, контроль насыщения капиллярной крови кислородом, концентрации CO<sub>2</sub> в конце выдоха, глубины анестезии и миорелаксации (BIS- и TOF-мониторинг соответственно).

Операция проведена под эндотрахеальным наркозом с миорелаксантами и ИВЛ. Индукция в анестезию — пропофол 2 мг/кг, фентанил 2 мкг/кг, рокуроний 0,6 мг/кг в/в. Интубация трахеи проводилась через нос с использованием видеоларингоскопа STORZ C-MAC 8403 ZX гибкой эндотрахеальной трубкой № 6.0 с электромиографической манжетой. Интубация прошла успешно с первой попытки, электроды эндотрахеальной трубки установлены в проекции голосовых связок. Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией десфлюрана 0,6–0,8 МАК и фентанилом 2 мкг/кг/час. С целью профилактики интраоперационной гипотермии применяли термостабилизирующий матрас.



Рис. 1. Положение троакаров перед началом эндоскопического этапа операции



Рис. 2. Топография подбородочного нерва



Рис. 3. Идентификация паращитовидных желез и возвратного гортанного нерва (интраоперационная фотография): ВГН — возвратный гортанный нерв; ПЩМ — перстнещитовидная мышца; ВПЖ — верхняя паращитовидная железа; НПЖ — нижняя паращитовидная железа

После обработки операционного поля глотку тщательно тампонируем для защиты верхних дыхательных путей от попадания крови и слюны. Далее выполняем хирургическое вмешательство по вышеописанной методике. Во время операции ВГН и паращитовидные железы хорошо визуализировались на экране, кроме того, проводили ИОНМ.

Протокол ИОНМ. Интубация с ларингеальным электродом. Нейромонитор Inomed C2. Биполярный игольчатый зонд. Сила тока 5.0 мА. Справа и слева: SLN1 (superior laryngeal nerve) не визуализирован, идентифицирован при стимуляции, проводимость сохранена. V1 (стимуляция n. vagus до резекции) не визуализирован, идентифицирован при стимуляции, проводимость сохранена. R1 (стимуляция гортанного нерва до резекции щитовидной железы) визуализирован, при стимуляции проводимость сохранена. SLN2 — при стимуляции проводимость сохранена. R2 (стимуляция гортанного нерва после резекции щитовидной железы) — при стимуляции проводимость сохранена. V2 (стимуляция n. vagus после резекции щитовидной железы) — при стимуляции проводимость сохранена. Заключение: проводимость сигнала по ВГН справа и слева сохранена. Показатели амплитуды и латентности сигнала на протяжении всей операции стабильные (рис. 4).

В конце операции введено 50 мг дексетопрофена, 1 г парацетамола, 8 дексаметазона и 4 мг ондансетрона. Выход из наркоза прошел

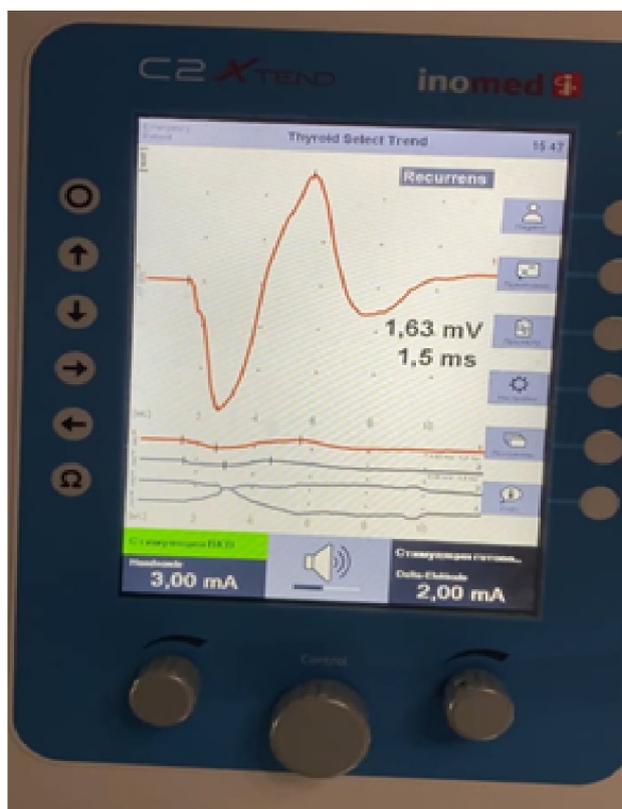


Рис. 4. Электромиографический сигнал с n. recurrens

без осложнений, остаточная нервно-мышечная блокада была устранена сугаммадексом. Оперативное вмешательство прошло без осложнений и длилось около 90 мин. Послеоперационный период протекал гладко. Боль удовлетворительно



Рис. 5. Внешний вид пациентки до операции на первые и седьмые сутки после операции: а — до хирургического вмешательства, б — первые сут после хирургического вмешательства, в — 1 мес. после хирургического вмешательства

контролировалась нестероидными противовоспалительными препаратами, назначаемыми каждые 8 часов, с оценкой по цифровой рейтинговой шкале менее 5. Пероральное питание начато на первые сутки, выписка из стационара на вторые сутки после операции. Пациентка смогла вернуться к обычной деятельности через неделю, без каких-либо неприятных побочных эффектов и внешних признаков операции, рис. 5.

### Обсуждение

Основы хирургии ЩЖ в России были заложены Н.И. Пироговым в 1831 г. В то время выживание пациентов было главной задачей. С начала 80-х годов прошлого века с появлением таких инструментов как ультразвуковые диссекторы, зажимы для лигирования и другие, а также с внедрением в клиническую практику системы ИОНМ ВГН, безопасность пациентов стала главной целью. На современном этапе все эти аспекты рассматриваются уже как само собой разумеющееся и дополняются новыми требованиями преимущественно эстетического содержания, которые по своей сути исключают такое направление здравоохранения, как лечение и профилактика рубцов кожи.

Первое сообщение о выполненной ТЭ с применением видеоэндоскопических технологий опубликовано С.С. Hüscher и соавт. в 1997 г. Авторы использовали шейный доступ с последующей инсуффляцией  $\text{CO}_2$  [8]. Чуть позже Р. Miccoli и соавт. разработали методику трехмерной малоинвазивной видеоассистированной ТЭ без введения  $\text{CO}_2$  с целью избежать осложнений, связанных с инсуффляцией [9]. Однако эти доступы

не позволили получить идеальный эстетический результат, исключая появление каких-либо шрамов на доступной визуализации коже шеи.

А. Nakaо и соавт. выполнили трансоральную ТЭ по так называемой безгазовой методике [10]. У восьми пациентов разрез делали в преддверии полости рта под нижней губой, далее создавали туннель под платизмой от подбородка к низу до ключиц и латерально до передних краев кивательных мышц. Отсепарованная кожа поднималась спицами Киршнера и механической системой ретракции, что обеспечивало обширное РП и отличный обзор для выполнения не только ТЭ, но и лимфаденэктомии преларингальной, пре - и паратрахеальной клетчатки. Из недостатка этой методики отмечено нарушение чувствительности в подбородочной области в раннем послеоперационном периоде практически во всех наблюдениях.

Техника трансоральной эндоскопической ТЭ вестибулярным доступом с последующей инсуффляцией  $\text{CO}_2$  на замороженных препаратах была впервые описана J.O. Park и соавт. в 2014 г., а уже через год А. Anuwong и соавт. сообщили об удачном ее применении в группе из 60 пациентов, указывая на то, что данный доступ обеспечивает широкое операционное поле и хороший обзор [11, 12]. Однако в заключении они называют операцию экспериментальной, требующей технических доработок в ходе дальнейших клинических исследований. А. Nakaо и соавт. называют эндоскопическую ТЭ вестибулярным доступом инновационной, имеющей не только косметические, но и технические преимущества среди других эндоскопических операций на ЩЖ [10].

В 2015 г. J. Yang и соавт. провели оценку интенсивности болевого синдрома и косметических результатов в послеоперационном периоде в сопоставимых группах больных, которым эндоскопическая ТЭ была выполнена вестибулярным и ареолярным доступом. Интенсивность болевого синдрома достоверно не различалась, однако операции, выполненные вестибулярным доступом, продемонстрировали лучшие косметические результаты, поскольку исключали кожные разрезы [13].

Другим их преимуществом является то, что отсепаровка тканей выполняется практически в той же последовательности и объеме, как и при традиционной ТЭ, в то время как хирургические вмешательства из ареолярного доступа нельзя назвать минимально инвазивными. Среди других приоритетов P. Jitpratoom и соавт., L. Shan и соавт. отмечают сокращение средней продолжительности операции [14, 15]. T. Wang и соавт. указывают на возможность для выполнения адекватной лимфаденэктомии преларингеальной, пре - и паратрахеальной клетчатки [16]. Y. Wang и соавт. описывают меньший объем интраоперационной кровопотери [17]. H. Sun и соавт. отмечают практически полное отсутствие таких осложнений, как парез мышц гортани и гипопаратиреоз, что по их мнению связано с эндоскопическим увеличением, обеспечивающим лучший обзор этих анатомических структур [18]. Мы согласны с этим утверждением, т. к. во всех наших наблюдениях документально с использованием видеозаписи подтверждаем этот факт. В нашем исследовании транзиторный парез голосовых связок отмечен у одного пациента, транзиторная гипокальциемия наблюдалась только у 3 пациентов, что сопоставимо с открытой ТЭ и данными литературы.

Кроме того, M. Bermúdez-Triano и соавт. считают важным использование электромиографической эндотрахеальной трубки для ИОНМ ВГН, а также применение других инновационных технологий, таких как TOF – мониторинг (train-of-four — четырёхразрядная стимуляция) и BIS (bispectral index — биспектральный индекс глубины седации) [19]. Низкая частота травмы ВГН в нашем исследовании может быть объяснена меньшей частотой тракционных травм и ИОНМ.

Для сохранения РП во время эндоскопической хирургии вводят CO<sub>2</sub>. Хотя эмболия CO<sub>2</sub> встречается довольно редко, такое явление может привести к летальному исходу. Симптомы эмболии варьируются от бессимптомных до опасных для жизни. Быстрая диагностика и немедленные действия являются обязательными в таких ситуациях.

Y. Wang и соавт. отмечают что с внедрением в клиническую практику трансоральных опера-

ций на ЩЖ появились и другие специфические осложнения. Среди них особое внимание уделяется на риске раневой инфекции и повреждении ПН [20]. В исследованиях, проведенных C. Bian и соавт., R.H. Pérez-Soto и соавт. нашло подтверждение наличие этих осложнений [21, 22]. A. Anuwong связывает это с условно-патогенной флорой полости рта, опасность которой может быть устранена тщательной санацией полости рта и применением антибактериальных средств нового поколения [23].

Частота повреждения ПН, по данным различных авторов, может колебаться 1,4 % до 15 % [24]. В соответствии с анатомическим ходом и расположением ПН эффективным способом предотвращения его ятрогенного повреждения является выполнение центрального вестибулярного разреза чуть выше и ближе к нижней губной уздечке, а также выполнение двух 5-миллиметровых разрезов достаточно латерально, напротив первого преоляра со стороны губы [25].

К настоящему времени это самая большая опубликованная серия оперативных вмешательств по поводу НЩЖ трансоральным доступом, выполненная в России одним хирургическим коллективом. Настоящее сообщение имеет несколько ограничений и, следовательно, его результаты следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, анализировалась небольшая группа пациентов. Во-вторых, не проводилась процедура рандомизации. В-третьих, еще не проанализированы отдаленные результаты безрецидивной и общей выживаемости, а также отсроченный косметический эффект.

## Выводы

Трансоральное эндоскопическое вмешательство на ЩЖ и зонах регионарного лимфооттока через вестибулярный доступ следует проводить только в узкоспециализированных онкологических центрах, оснащенных современной эндоскопической техникой. Однозначно эта операция представляет в современной отечественной онкологии метод передовой технологии, который дает возможность пациентам получить идеальный эстетический результат, исключая появление какой-либо асимметрии, обусловленной рубцовой деформацией на доступной визуализации коже шеи.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Участие авторов*

Полькин В.В., Исаев П.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Исаев П.А., Плугарь А.К. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Сорокин Т.Г., Потапов А.Л. — описание анестезиологического пособия в эндоскопической хирургии щитовидной железы;

Ильин А.А., Плугарь А.К. — описание результатов и формирование выводов исследования;

Каприн А.Д., Иванов С.А. — постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Witzel K, Hellinger A, Kaminski C, et al. Endoscopic thyroidectomy: the transoral approach. *Gland Surg.* 2016;5(3):336-41. doi:10.21037/gs.2015.08.04.
- Kiriakopoulos A, Linos D. Gasless transaxillary robotic versus endoscopic thyroidectomy: exploring the frontiers of scarless thyroidectomy through a preliminary comparison study. *Surg Endosc.* 2012;26(10):2797-801. doi:10.1007/s00464-012-2281-9.
- Elzahaby IA, Fathi A, Abdelwahab K, et al. Endoscopic thyroidectomy using the unilateral axillo-breast approach versus the modified anterior chest wall approach: A prospective comparative study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(6):366-370. doi:10.1097/SLE.0000000000000582.
- Schardey HM, Barone M, Pörtl S, et al. Invisible scar endoscopic dorsal approach thyroidectomy: a clinical feasibility study. *World J Surg.* 2010;34(12):2997-3006. doi:10.1007/s00268-010-0769-9.
- Anuwong A, Sasanakietkul T, Jitpratoom P, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc.* 2018;32(1):456-465. doi:10.1007/s00464-017-5705-8.
- Dionigi G, Bacuzzi A, Lavazza M, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy: preliminary experience in Italy. *Updates Surg.* 2017;69(2):225-234. doi:10.1007/s13304-017-0436-x.
- Андреев А.А., Долбнева Е.Л., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (второй пересмотр, 2018 г). Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:7-31 [Andreenko AA, Dolbneva EL, Stamov VI. Airway management in hospital. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines (second edition, 2018). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019;2:7-31 (In Russ.)].
- Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, et al. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc.* 1997;11(8):877. doi:10.1007/s004649900476.
- Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Am J Surg.* 2001;181(6):567-70. doi:10.1016/s0002-9610(01)00625-0.
- Nakajo A, Arima H, Hirata M, et al. Trans-Oral Video-Assisted Neck Surgery (TOVANS). A new transoral technique of endoscopic thyroidectomy with gasless premandible approach. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1105-10. doi:10.1007/s00464-012-2588-6.
- Park JO, Kim CS, Song JN, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy via the tri-vestibular routes: results of a pre-clinical cadaver feasibility study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(12):3269-75. doi:10.1007/s00405-014-2911-z.
- Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: A series of the first 60 human cases. *World J Surg.* 2016;40(3):491-7. doi:10.1007/s00268-015-3320-1.
- Yang J, Wang C, Li J, et al. Complete endoscopic thyroidectomy via oral vestibular approach versus areola approach for treatment of thyroid diseases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015;25(6):470-6. doi:10.1089/lap.2015.0026.
- Jitpratoom P, Ketwong K, Sasanakietkul T, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA) for Graves' disease: a comparison of surgical results with open thyroidectomy. *Gland Surg.* 2016;5(6):546-552. doi:10.21037/gs.2016.11.04.
- Shan L, Liu J. A systemic review of transoral thyroidectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018;28(3):135-138. doi:10.1097/SLE.0000000000000512.
- Wang T, Wu Y, Xie Q, et al. Safety of central compartment neck dissection for transoral endoscopic thyroid surgery in papillary thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(4):387-391. doi:10.1093/jjco/hyz195.
- Wang Y, Zhou S, Liu X, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach vs conventional open thyroidectomy: Meta-analysis. *Head Neck.* 2021;43(1):345-353. doi:10.1002/hed.26486.
- Sun H, Zheng H, Wang X, et al. Comparison of transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach, total endoscopic thyroidectomy via areola approach, and conventional open thyroidectomy: a retrospective analysis of safety, trauma, and feasibility of central neck dissection in the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc.* 2020;34(1):268-274. doi:10.1007/s00464-019-06762-6.
- Bermúdez-Triano M, Fernández-Castellano G, Guerrero-Domínguez R, et al. Anaesthetic management of transoral endoscopic thyroidectomy. A case report. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed).* 2021;68(3):149-152. English, Spanish. doi:10.1016/j.redar.2020.01.018.
- Wang Y, Yu X, Wang P, et al. Implementation of intraoperative neuromonitoring for transoral endoscopic thyroid surgery: A preliminary report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26(12):965-971. doi:10.1089/lap.2016.0291.
- Bian C, Liu H, Yao XY, et al. Complete endoscopic radical resection of thyroid cancer via an oral vestibule approach. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5599-5606. doi:10.3892/ol.2018.9369.
- Pérez-Soto RH, Ponce de León-Ballesteros G, Montalvo-Hernández J, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy by vestibular approach-initial experience and comparative analysis in the first reported mexican cohort. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29(12):1526-1531. doi:10.1089/lap.2019.0537.
- Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, et al. Safety and outcomes of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach. *JAMA Surg.* 2018;153(1):21-27. doi:10.1001/jamasurg.2017.3366.
- Tae K, Lee DW, Bang HS, et al. Sensory change in the chin and neck after transoral thyroidectomy: Prospective study of mental nerve injury. *Head Neck.* 2020;42(11):3111-3117. doi:10.1002/hed.26351.
- Kim HK, Chai YJ, Dionigi G, et al. Transoral robotic thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma: Periop-

erative outcomes of 100 consecutive patients. *World J Surg.* 2019;43(4):1038–1046. doi:10.1007/s00268-018-04877-w.

Поступила в редакцию 03.11.2022  
Прошла рецензирование 09.01.2023  
Принята в печать 16.02.2023

V.V. Polkin<sup>1</sup>, P.A. Isaev<sup>1</sup>, A.A. Ilyin<sup>1</sup>, A.K. Plugar<sup>1</sup>,  
T.G. Sorokin<sup>1</sup>, A.L. Potapov<sup>1</sup>, S.A. Ivanov<sup>1,3</sup>, A.D. Kaprin<sup>2,3,4</sup>

### Transoral endoscopic surgery for thyroid gland neoplasms: initial single-center experience in the Russian Federation

<sup>1</sup>A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRС of the MoH of Russia, Obninsk, the Russian Federation  
<sup>2</sup>NMRRС of the MoH of Russia, Obninsk, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation  
<sup>4</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the NMRRС of the MoH of Russia, Moscow, the Russian Federation

**Introduction.** Transoral endoscopic thyroid surgery vestibular approach (TOETVA) is one of the newest techniques that does not result in scarring on the front of the neck.

**Aim:** We report here on our initial experience with TOETVA and its short-term outcomes in patients with thyroid gland tumors.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with thyroid gland tumours who underwent TOETVA at the A.F. Tsyba MRRC from June 2022 to August 2022. 36 patients had follicular thyroid tumors from 1 to 5 cm, and 24 had papillary thyroid cancer with cT1a in 20 patients and cT1b in 4 patients. Retrospective analysis was performed on clinical-pathological data and short-term postoperative outcomes.

**Results.** Among the 60 TOETVA procedures, 15 were total thyroidectomies and 45 were hemithyroidectomies. The mean age was 32.1 years, and the average time of surgery was 110 ± 21.4 min. Tumor size of the tumor ranged from 0.5 to 5 cm. One patient experienced transient vocal cord paralysis. Among the 15 patients who underwent total thyroidectomy, 3 developed transient hypocalcemia. There were no reported injuries to the mental nerve, surgical site infections, or seromas.

**Conclusion.** Transoral thyroid surgery can be an alternative approach to open surgery for carefully selected patients with thyroid gland tumours, including thyroid cancer.

**Keywords:** transoral endoscopic thyroidectomy; hemithyroidectomy; TOETVA; vestibular access; space coverage; oral vestibule; thyroid neoplasm

**For citation:** Polkin VV, Isaev PA, Ilyin AA, Plugar AK, Sorokin TG, Potapov AL, Ivanov SA, Kaprin AD. Transoral endoscopic surgery for thyroid gland neoplasms: initial single-center experience in the Russian Federation. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):478–486. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-478-486

### Сведения об авторах

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

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

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

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

*Сорокин Тимур Григорьевич*, клинический ординатор МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10; +7(928)760-21-08, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-7321>.

*Потапов Александр Леонидович*, д-р мед. наук, заведующий отделом МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 249031, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10; +7(910)863-72-83, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>.

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

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

*Polkin Vyacheslav Viktorovich*, PhD (Med.), Head of Department, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, Tel.: +7(910)863-72-83, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0857-321X>, eLibrary SPIN: 5604-2012.

\**Isaev Pavel Anatolevich*, DSc (Med.), Leading Researcher, MD, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, email: [isaev@mrrc.obninsk.ru](mailto:isaev@mrrc.obninsk.ru), tel.: +7(903)817-41-94, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9831-4814>; eLibrary SPIN-код: 2181-4935.

*Ilyin Alexey Amurovich*, DSc (Med.), Leading Researcher, MD, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, Tel.: +7(903)817-41-94, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-633X>; eLibrary SPIN: 2493-6490.

*Plugar Alisa Karenovna*, PhD student, MD, Oncologist, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, Tel.: ++7(980)512-84-84, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-4309>.

*Sorokin Tymur Grigorievich*, Clinical Resident, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 10 Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Kaluga region, Russia, Tel.: +7(928)760-21-08, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7933-7321>.

*Potapov Alexandr Leonidovich*, DSc (Med.), Head of the Anesthesiology and Resuscitation Department, A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia, 10 Marshal Zhukov St., Obninsk, 249031, Kaluga region, Russia, Tel.: +7(910)863-72-83, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>.

*Ivanov Sergey Anatolievich*, DSc (Med.), Corresponding Member of the RAS, Prof., the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; A. Tsyb MRRC – branch of the NMRRC of the MoH of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

*Kaprin Andrey Dmitrievich*, DSc (Med.), Prof., Academician of the RAS, Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, RUDN University; Director, P. Hertsen MORI; Director General, the NMRRC of the MoH of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, 249035, Kaluga region, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.



*А.С. Митрофанов<sup>1</sup>, З.А.-Г. Раджабова<sup>1</sup>, С.Д. Раджабов<sup>2</sup>, М.А. Котов<sup>1</sup>,  
 О.И. Пономарева<sup>1</sup>, М.М. Гиршович<sup>1</sup>, Е.В. Костромина<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>*

## Результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Цель.** Оценка эффективности суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование с проспективным наблюдением и разделением пациентов на две группы: в первой выполнялась суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли с последующей сочетанной химиолучевой терапией и адъювантной химиотерапией, во второй проводилась химиолучевая терапия с последующей адъювантной химиотерапией. Оценка эффективности проводилась по бессобытийной выживаемости и общей выживаемости через 1 и 2 года после лечения.

**Результаты.** В исследование включен 71 пациент (28 пациентов первой группы и 43 второй). Среднее время бессобытийной выживаемости составило 29 мес. (IQR 12 — 50 мес.) для обеих групп. Бессобытийная выживаемость через 1 год составила 88,7 % (95 % ДИ [69,0–96,2]) в группе химиоэмболизации и 76,5 % (95 % ДИ [60,8–86,6]) — во второй группе ( $p < 0,01$ ). Однолетняя общая выживаемость для группы химиоэмболизации составила 96,3 % (95 % ДИ [76,5–99,5]), для второй группы — 83,7 % (95 % ДИ [68,9–91,9]) ( $p < 0,01$ ). В группе химиолучевой терапии частота мукозита 2 степени была выше ( $p < 0,01$ ). Мужской пол — независимый клинический фактор, влияющий на снижение бессобытийной выживаемости (HR 3,734; 95 % ДИ [1,262–11,050];  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Суперселективная химиоэмболизация сосудов опухоли носоглотки является эффективным этапом комбинированного лечения у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями носоглотки. Необходимы дальнейшие исследования для оценки местного контроля после лечения.

**Ключевые слова:** местно-распространенные опухоли носоглотки; опухоли головы и шеи; химиоэмболизация; комбинированное лечение опухолей

**Для цитирования:** Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов С.Д., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Костромина Е.В., Клименко В.В. Результаты лечения пациентов со злокачественной опухолью носоглотки после суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли. Вопросы онкологии. 2023;69(3):487–496. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496

### Введение

По данным мировой литературы, первичная заболеваемость опухолями носоглотки (ОН) в мире в 2020 г. составила 133 354 случая, а летальность — 80 008 чел. На страны Азиатского региона в 2020 г. пришлось 119 тысяч случаев, а 47,7 % всех случаев ОН в мире сконцентрировано в КНР. В РФ в 2020 г. было зафиксировано 587 новых случаев и 359 случаев смерти от данной нозологии [2, 15].

Помимо генетической предрасположенности, ВЭБ-инфекция является наиболее распространенной причиной ОН. Другие потенциальные факторы риска, выявленные эпидемиологическими исследованиями, включают семейный анамнез ОН, активное и пассивное курение табака, употребление консервированных продуктов и алкоголя, а также гигиену полости рта [6, 13, 14, 19, 21]. Диагноз ОН часто ставится на местно-распространенной стадии (от 75 до 90 % случаев) из-за ее глубокой локализации, а показатели 10-летней выживаемости для случаев III и IV стадий составляют 74–79 % и 46–56 % соответственно, и, по данным разных групп исследователей, особенно низки в случаях IV стадии [12, 23].

Основным методом лечения для местно-распространенного ОН остается химиолучевая терапия. Эффективность данного метода была

доказана в исследовании «Химиорadiотерапия по сравнению с радиотерапией у пациентов с местно-распространенным раком носоглотки 0099» [9], а также неоднократно подтверждалась в более современных исследованиях [5, 18].

При выявлении во время первичной диагностики местно-распространенных процессов мы сталкиваемся с проблемами назначения полноценного лечения из-за степени распространенности опухолевого процесса. В ситуации, когда пациенты обращаются уже с деструкцией костей черепа, назначение химиолучевой терапии связано с высокими рисками потенциально летальных осложнений, в особенности кровотечения из опухоли. Суперселективная химиоэмболизация (ХЭ) сосудов опухоли, выполненная на первом этапе лечения, позволяет минимизировать возможность кровотечения и начать химиолучевую терапию. Суперселективная ХЭ — современная методика малоинвазивной терапии злокачественных опухолей, характеризуется малой травматичностью, возможностью создания высокой концентрации химиопрепарата внутри опухоли при минимальном общем токсическом эффекте, а также ишемией новообразования [1, 3–4].

В исследовании мы оценили эффективность данного метода у пациентов с местно-распространенной опухолью носоглотки как один из важных этапов комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

### Материалы и методы

Мы провели ретроспективное исследование с проспективным включением пациентов с местно-распространенными ОН. В исследование были включены 103 пациента, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. Все включенные пациенты были старше 18 лет, диагноз рака носоглотки был верифицирован гистологически, клиническая стадия T3-4N1-3M0 определена согласно TNM Классификация злокачественных опухолей (7 издание), общее состояние пациента, оцененное по шкале ECOG, не выше 1, при отрицательном значении теста на беременность. Критерии исключения включали отдаленное метастазирование, отсутствие гистологической верификации диагноза, общее состояние пациента, оцененное по шкале ECOG, равно или больше 2. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 3/245 от 15.10.2020 г.), все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Для установки диагноза все пациенты подверглись одинаковым методам обследования: подробному сбору жалоб и анамнеза с учетом фактором риска возникновения злокачественных опухолей носоглотки, наружному осмотру шеи для оценки ее симметричности, осмотру при помощи ЛОР-инструментов (носовое зеркало для передней риноскопии, гортанное зеркало малого размера для задней риноскопии) для оценки размеров, локализации и кровоточивости первичной опухоли. При выполнении пальпации регионарных лимфатических узлов оценивался их размер, консистенция, болезненность, связь с окружающими тканями; волокон-

но-оптической назофарингоскопии. Производились магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) головы и шеи (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ) с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей шеи с эластографией. Перед процедурой суперселективной ХЭ сосудов опухоли пациентам выполнялась КТ-ангиография для определения сосудистой сети опухоли, также после выполнения процедуры суперселективной ХЭ, выполнялась повторная КТ-ангиография для оценки качества эмболизации сосудистой сети опухоли.

Пациентам, отнесенным к группе суперселективной ХЭ, первым этапом выполнялась эмболизация сосудов опухоли носоглотки на базе НИИ нейрохирургии им. профессора А.Л. Поленова в отделении хирургии сосудов головного и спинного мозга. Сама процедура ХЭ сосудов опухоли выполнялась следующим образом: перед ее выполнением подготавливаются микросферы (HeraSphere 25–50 мкм) — во флакон, содержащий в себе микросферы нужного диаметра вводился препарат доксорубин. В условиях ангиографической операционной после двукратной обработки операционного поля в области бедра, проводится пункция бедренной артерии, устанавливается интродьюсер, при помощи КТ-ангиографа ангиографический катетер с помощью ангиографического проводника заводится в наружную сонную артерию, выполняется ангиография для обнаружения сосудистой сети опухоли. После визуализации сосудистой сети и питающих ее артерий микрокатетер с помощью микропроводника вводится в артерию, питающую сосудистую сеть опухоли (верхнечелюстная артерия и ее ветви — нисходящая небная артерия со стороны поражения). Производится суперселективная химиоэмболизация сосудистой сети опухоли при помощи микросфер, насыщенных противоопухолевым препаратом. После проведенной эмболизации проводится контрольная ангиография последовательно из артерии, питающей сосудистую сеть опухоли (для подтверждения эффективности эмболизации сосудистой сети опухоли), затем из внутренней сонной артерии (для исключения образования бессосудистых зон в головном мозге). В течение суток пациент наблюдается в условиях нейрореанимации для осуществления коррекции возможных осложнений.

После проведения суперселективной ХЭ сосудистой сети опухоли через 14 дней проводится оценка эффективности проведенного лечения при помощи МРТ головного мозга и мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием.

Все пациенты во время проведения химиолучевой терапии (ХЛТ) получали химиотерапию по схеме цисплатин + 5-Фторурацил с редукцией дозы на 25 % для снижения токсического эффекта при одновременной химиолучевой терапии. Несмотря на то, что данная схема не является общепризнанной в качестве радиомодификатора, в нашем учреждении используется именно она для достижения лучшего объективного ответа за счет комбинации препаратов, принятых для лечения данной патологии. Пациенты получали цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в дни 1, 22, и 5-Фторурацил в виде 96-часовой инфузии в дни 1–4, 22–26 сочетано с лучевой терапией. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0-4 дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-НТ3) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно) (1–4 и 22–26 дни).

Перед началом лучевой терапии (ЛТ) пациентам выполнялась КТ разметка с последующим дозиметрическим планированием. Планируемый целевой объем был создан

путем добавления трехмерного отступа в 3–5 мм к очерченному целевому объему, для компенсации неопределенности в настройке лечения и движении внутренних органов. Общий объем опухоли (GTV — gross tumor volume) включал первичную опухоль и увеличенные лимфатические узлы (ЛУ). Целевой клинический объем с высоким риском (CTV1 — clinical target volume) определялся как общий объем опухоли носоглотки плюс граница в 5–10 мм (2–3 мм казади, если она прилегает к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с высоким риском и всю носоглотку. Целевой клинический объем с низким уровнем риска (CTV2) был определен как клинический целевой объем высокого риска плюс запас в 5–10 мм (2–3 мм казади, если прилегающий к стволу головного или спинного мозга), чтобы охватить участки микроскопического расширения с низким риском, включая основание черепа, скат, клиновидную пазуху, парафарингеальное пространство, крыловидные ямки, задние отделы полости носа, крыловидно-небные ямки, области ретрофарингеальных узлов и область шеи по выбору от уровня IV до уровня V.

Согласно предыдущим исследованиям [16, 22] рекомендуемая суточная фракционная доза в разных исследованиях варьируется от 1,80 Гр до 2,34 Гр для пациентов с карциномой носоглотки. ЛТ в составе ХЛТ проводилась в условиях стационара отделения опухолей головы и шеи на линейном ускорителе в режиме моделированной по интенсивности ЛТ фракциями по 1,8–2,2 Гр 5 дней в неделю с перерывом в 2 дня общим количеством фракций 32–35 до суммарной дозы 68–70 Гр. По достижении пациентом суммарной дозы 40 Гр проводилась промежуточная оценка проводимого лечения при помощи МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием.

Через 21 день после завершения курса ХЛТ проводилась оценка проведенного лечения при помощи МРТ или КТ мягких тканей шеи с контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией. После обследования и оценки объективного ответа на проведенное лечение, пациенты поступали для проведения 2 циклов адьювантной ХТ по схеме цисплатин + 5-Фторурацил. Пациенты получали цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в дни 1, 22, и 5-Фторурацил в виде 96-часовой инфузии в дни 1–4, 22–26. Чтобы предотвратить нефротоксичность цисплатина, мы применяли 5-дневную гидратацию во время приема цисплатина (на 0–4 дни), противорвотные препараты, такие как антагонисты серотониновых (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов (ондансетрон 8 мг) и дексаметазон (10 мг внутривенно) плюс метоклопрамид (10 мг внутримышечно) (1–4 и 22–26 дни).

Через 3 нед. после завершения адьювантной ХТ (АХТ) проводилась оценка объективного ответа: физикальный осмотр, МРТ или КТ мягких тканей шеи с контрастированием (КТ была показана только пациентам с противопоказаниями к МРТ), КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, УЗИ мягких тканей шеи с эластографией. Опухолевый ответ классифицировали в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1.

Первичной конечной точкой была бессобытийная выживаемость (БСВ) в течение 12 мес., а предварительно определенными вторичными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без отдаленных метастазов; доля пациентов, достигших общего ответа. БСВ определялась как время от окончания лечения до документированного местного или регионарного рецидива, отдаленного метастазирования или смерти от любой причины, в зависимости от того, что произошло раньше. ОВ определялась как время от даты включения в исследование

до смерти от любой причины или подвергалась цензуре на дату последнего наблюдения. Выживаемость без отдаленных метастазов определялась как время от окончания лечения до отдаленного метастазирования или смерти от любой причины. Общий ответ был определен как сумма всех полных и частичных ответов. Доля пациентов, у которых был полный ответ, была определена как процент пациентов со всеми ранее пораженными регионарными лимфатическими узлами размером менее 10 мм по короткой оси при отсутствии первичной опухоли. У пациентов регистрировался частичный ответ в случае, если сумма диаметров всех целевых очагов уменьшилась по крайней мере на 30 %, принимая в качестве исходного критерия первоначальные суммарные диаметры.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлена в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т. е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающее прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

## Результаты

В период с 01 сентября 2020 г. по 01 сентября 2021 г. было отобрано 156 пациентов с карциномой носоглотки III–IVB стадии. 53 пациента были исключены: 47 пациентов не подходили по критериям включения, 6 пациентов не подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании; остальные 103 пациента (36 проспективных, 67 ретроспективных)

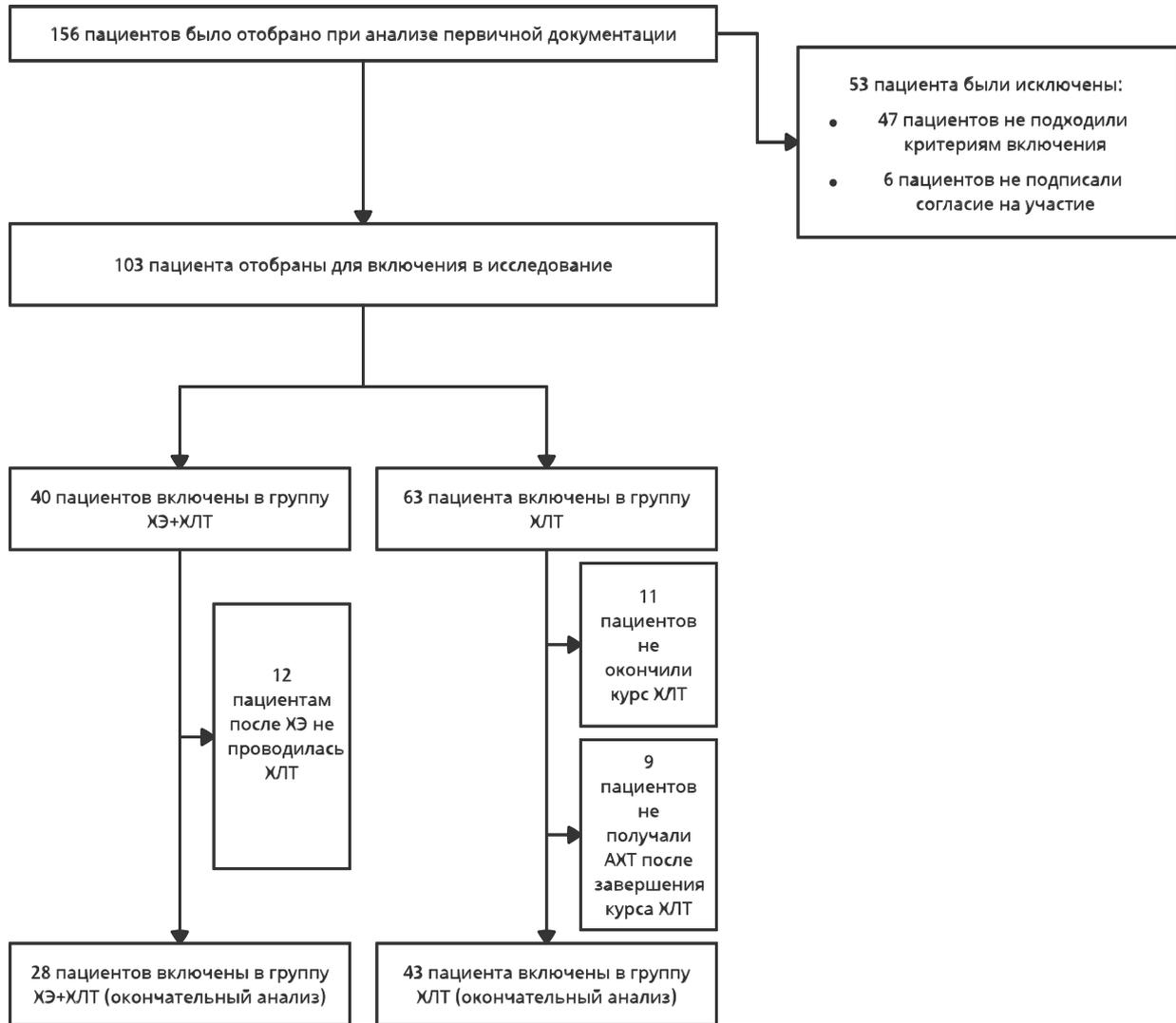


Рис. 1. Схема исследования

были распределены по группам согласно получаемому лечению (рис. 1). 12 пациентов группы ХЭ + ХЛТ после выполнения суперселективной химиоэмболизации сосудов опухоли не получили ХЛТ (2 пациента отказались от дальнейшего лечения; 10 пациентов получали химиотерапию в паллиативных дозах), 20 пациентов группы ХЛТ не окончили лечение (11 пациентов не окончили курс ХЛТ, либо не получили 2 курса химиотерапии вовремя ХЛТ; 9 пациентов отказались от проведения АХТ).

Исходные демографические и клинические характеристики были схожими между двумя группами лечения (табл. 1). Статистически значимые различия в ассоциации с вирусом Эпштейна–Барр (Epstein-Barr virus — EBV) между группами связано с тем, что в рутинную практику его определение в опухолевой ткани вошло несколько позже начала терапии ретроспективного пула пациентов. Методы визуализации перед лечением, использованные для определения стадии заболевания, не различались между

группами. Датой окончания обновления данных в базе для этого исследования было 26 сентября 2022 г. Среднее время наблюдения за выживаемостью без прогрессирования составило 29 мес. (межквартильный интервал — interquartile range — IQR 12 — 50 мес.) для обеих групп.

БСВ через 1 год составила 88,7 % (95 % ДИ [69,0–96,2]; рис. 2) в группе ХЭ + ХЛТ и 76,5 % (95 % ДИ [60,8–86,6]; рис. 2) — в группе ХЛТ. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 79,6 % (95 % ДИ [57,5–91,0]) (рис. 2) в группе ХЭ + ХЛТ и 71,6 % (95 % ДИ [55,4–82,8]) (рис. 2).

Медиана наблюдения для оценки ОВ в обеих группах была 33 мес. (IQR 16–54). Общая годовая выживаемость для группы ХЭ + ХЛТ составила 96,3 % (95 % ДИ [76,5–99,5]; рис. 3), для группы ХЛТ — 83,7 % (95 % ДИ [68,9–91,9]; рис. 3). Общая двухлетняя выживаемость составила соответственно 87,3 % (95 % ДИ [65,4–95,8]; рис. 3) и 76,5 % (95 % ДИ [60,6–86,6]; рис. 3).

Таблица 1. Основные характеристики групп

Характеристика		Группа ХЭ + ХЛТ	Группа ХЛТ	p
Возраст, Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )		49 (41–56)	50 (44–60)	0,24
Пол	Ж	11 (39,3 %)	18 (41,9 %)	0,83
	М	17 (60,7 %)	25 (58,1 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
ECOG, Ме (Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> )		1 (0–1)	1 (1–1)	0,69
EBV	Есть ассоциация с EBV	19 (67,9)	12 (27,9)	< 0,01*
	Нет ассоциации с EBV	9 (32,1)	31 (72,1)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Гистологический тип	Неороговевающий дифференцированный	7 (25,0 %)	3 (7,0 %)	0,04
	Неороговевающий недифференцированный	20 (71,4 %)	40 (93,0 %)	
	Ороговевающий плоскоклеточный рак	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
сTNM	сT1N3M0	0 (0,0)	1 (2,3)	0,40
	сT3N0M0	2 (7,1)	5 (11,6)	
	сT3N1M0	8 (28,6)	9 (20,9)	
	сT3N2M0	7 (25,0)	17 (39,5)	
	сT3N3M0	1 (3,6)	3 (7,0)	
	сT4N0M0	1 (3,6)	1 (2,3)	
	сT4N1M0	2 (7,1)	2 (4,7)	
	сT4N2M0	7 (25,0)	3 (7,0)	
	сT4N3M0	0 (0,0)	2 (4,7)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Локализация	Задняя стенка носоглотки	18 (64,3 %)	29 (67,4 %)	0,92
	Левая боковая стенка носоглотки	7 (25,0 %)	9 (20,9 %)	
	Правая боковая стенка носоглотки	3 (10,7 %)	5 (11,6 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Инвазия окружающих тканей	Да	28 (100,0 %)	37 (86,0 %)	0,07
	Нет	0 (0,0 %)	6 (14,0 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Контактная деструкция костей черепа	Да	22 (78,6 %)	33 (76,7 %)	1,00
	Нет	6 (21,4 %)	10 (23,3 %)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	
Переход опухоли на противоположную сторону	Да	19 (67,9)	29 (67,4)	0,97
	Нет	9 (32,1)	14 (32,6)	
Всего		28 (100 %)	43 (100 %)	

При анализе ранних и поздних осложнений отмечены следующие результаты: постлучевой эпидермит встречался у 100 % пациентов, в группе ХЭ + ХЛТ эпидермит 1 степени отмечался у 78,6 % пациентов, эпидермит 2 степени — у 21,4 %, в группе ХЛТ — 48,8 % и 51,2 % соответственно (p = 0,01). Мукозит 1 степени в группе ХЭ + ХЛТ отмечался у 53,6 % пациентов, 2 степени — у 35,7 %, 3 степени — у 10,7 %, в группе ХЛТ — у 14 %, 51,2 %, 27,9 % соответственно, а также у 7 % пациентов группы ХЛТ отмечался мукозит 4 степени (p < 0,01).

В группе ХЛТ установка назогастрального зонда потребовалась 37,2 % пациентам, тогда как в группе ХЭ + ХЛТ — 14 % (p = 0,04). Перерыв в проведении ХЛТ в группе ХЭ + ХЛТ понадобился 2 пациентам (7,1 %), в группе ХЛТ — 19 пациентам (44,2 %) (p < 0,01). Сроки госпитализации при проведении ХЛТ в группах составляли 53 ± 4 дня (95 % ДИ [51–54]) в группе ХЭ + ХЛТ и 62 ± 6 дней — в группе ХЛТ (95 % ДИ [61–64]; p < 0,01). Среди поздних осложнений оценивались повреждения кожи, подкожно-жировой клетчатки и слизистых.

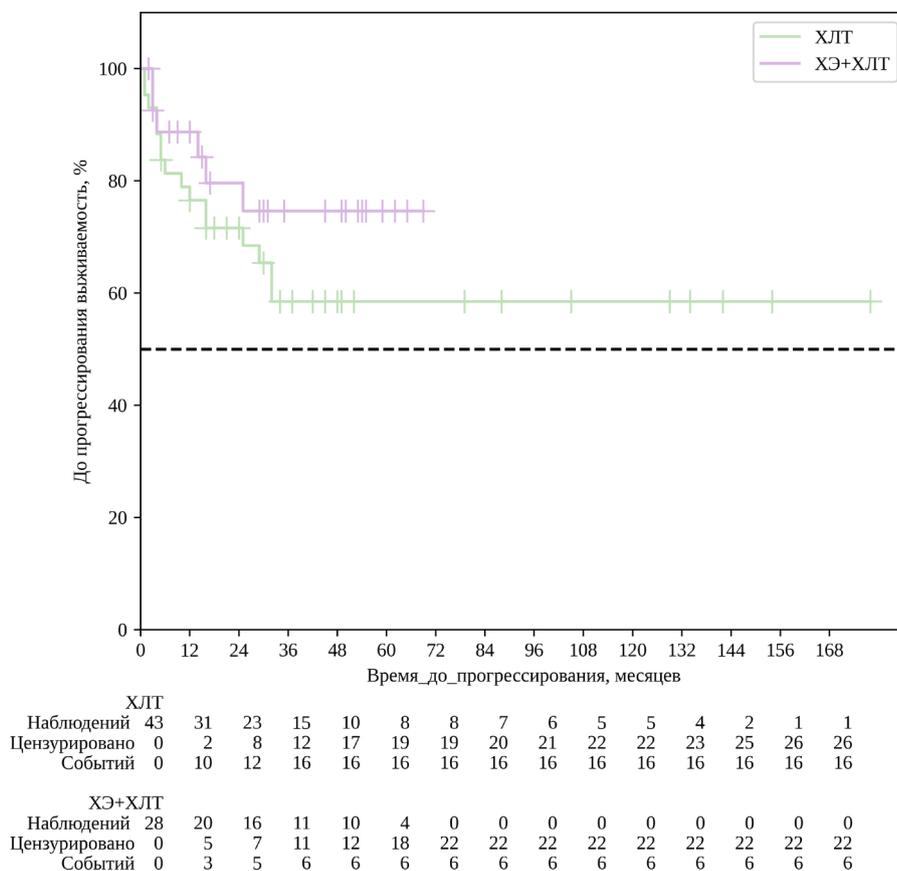


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных ОН в зависимости от проведенного лечения,  $p < 0,01$

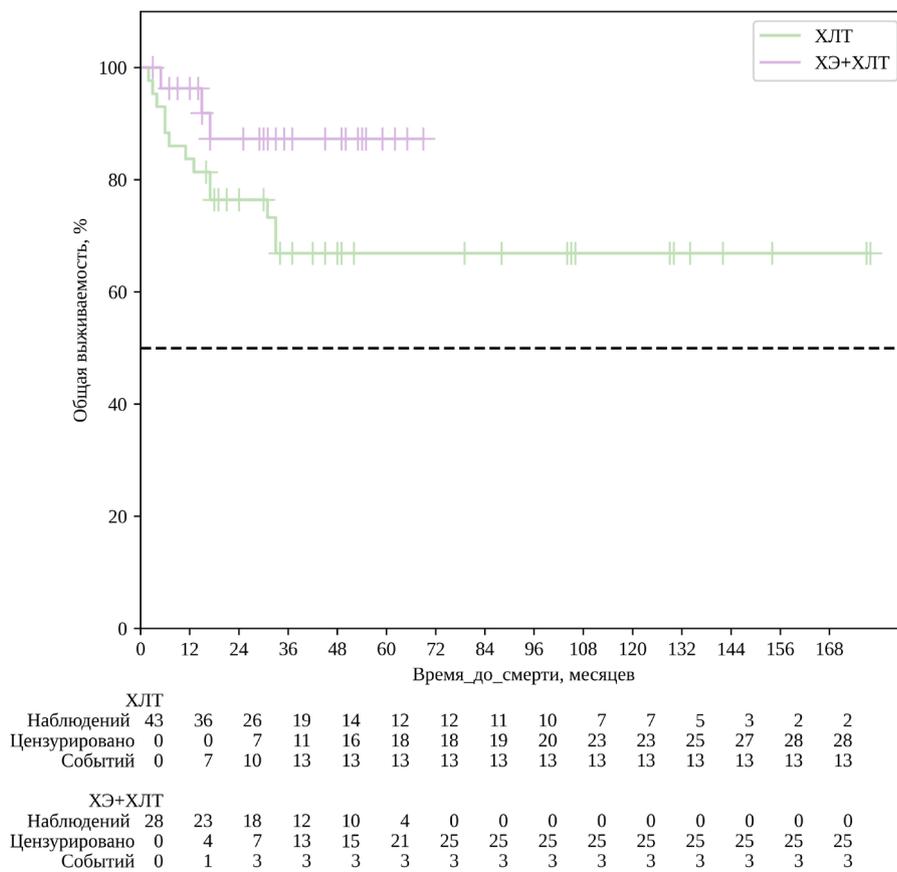


Рис. 3. Общая выживаемость больных ОН в зависимости от проведенного лечения,  $p = 0,03$

**Таблица 2. Мультивариантный анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость**

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95 % ДИ	p	HR; 95 % ДИ	p
Группа: ХЭ+ХЛТ	0,589; 0,230–1,505	0,16	0,456; 0,169–1,233	0,08
Пол: М	3,734; 1,262–11,050	0,02	4,502; 1,488–13,621	< 0,01
Возраст	0,995; 0,964–1,027	0,77	0,985; 0,955–1,016	0,34
Стадия AJCC: 4 стадия	0,753; 0,295–1,925	0,55	0,643; 0,248–1,669	0,36

1 степень повреждения кожи в группе ХЭ + ХЛТ встречалась у 75 % пациентов, 2 степень — у 25 % пациентов, в группе ХЛТ — 34,9 %, 62,8 % соответственно, а также у одного пациента (2,3 %) отмечались повреждения 3 степени ( $p < 0,01$ ). 1 степень повреждения подкожной ткани в группе ХЭ + ХЛТ отмечалась у 57,1 % пациентов, 2 степень — у 42,9 %, в группе ХЛТ — 32,6 %, 53,5 %, 3 степень — у 14 % пациентов ( $p = 0,03$ ). Повреждения слизистых 1 степени отмечалось у 50 % группы ХЭ + ХЛТ, 2 степени — у 42,9 %, 3 степени — у 7,1 % пациентов, в группе ХЛТ — 7 %, 65,1 % и 27,9 % соответственно ( $p < 0,01$ ).

При мультивариантном анализе факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, мужской пол был независимым клиническим фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость.

### Обсуждение

Исходя из данных литературных источников, наше исследование — первое, включающее в себя ХЭ местно-распространенных опухолей носоглотки III-IVb стадии и сравнение ее со стандартной ХЛТ. Процедура ХЭ давно известна, часто применяется при лечении гепатоцеллюлярного рака, однако эффект ее при лечении опухолей головы и шеи практически не исследован, что, скорее всего, связано не столько с редкостью нозологии, сколько с анатомически сложным расположением первичной опухоли и высоких рисков осложнений в виде возможных инсультов, некрозов мягких тканей шеи лица, носа и языка. Во избежание развития подобных осложнений необходимо иметь глубокое знание анатомии, практические навыки и опыт проведения данного вмешательства, а при возникновении возможных осложнений — способность быстро их устранить.

В настоящее время основной целью лечения опухолей носоглотки является улучшение выживаемости и снижение токсичности, вызванной лечением. Выбор схемы лечения основывается на многих факторах, в т. ч. на желании пациента. Наше исследование дает представление о

влиянии суперселективной ХЭ сосудов опухоли у пациентов с местно-распространенными опухолями носоглотки и открывает новые возможности при выборе лечения.

Влияние ХЭ на опухоль изучено: благодаря нарушению кровоснабжения опухоли размер ее уменьшается, риск кровотечения из опухоли резко снижается. Согласно исследованиям Wu и соавт., Guo и соавт., размер первичной опухоли (GTV-P), оцененный до начала проведения химиолучевой терапии, является прогностическим фактором [15, 18]. Однако исследований по поводу влияния GTV-P на прогноз после проведенной индукционной химиотерапии нет.

Исследование M.I. Koukourakis и соавт. продемонстрировало важность плотности сосудов в опухоли: так гипоксия опухолевой ткани может непосредственно негативно влиять на результат ЛТ и ХЛТ [8]. Возникает вопрос: ХЭ сосудов опухоли может оказывать негативный эффект на последующую ХЛТ? Y. Mikami и соавт. в своем исследовании обсудили влияние скорости неоангиогенеза на прогноз при опухолях головы и шеи [7].

В работе S. Rohde и соавт., опубликованной в 2006 г., описаны две группы пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и оррофарингеальной области. Обе группы получали индукционную химиотерапию цисплатином в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>, но в основной группе введение цисплатина выполнялось при помощи ХЭ, а в контрольной группе проводилась стандартная внутривенная инфузия. Определение концентраций цисплатина в опухоли и плазме крови показало, что при ХЭ концентрация цисплатина в опухоли в несколько раз выше, чем при инфузии (180 против 37 мкм соответственно). При этом уровень ответа первичной опухоли составил 73 % против 43 % соответственно ( $p > 0,001$ ) [10].

При обсуждении достигнутой безрецидивной и ОВ, следует вспомнить классическое исследование M. Al-Sarraf и соавт. Общая 3-летняя выживаемость, благодаря сочетанному применению ХЛТ, была увеличена до 78 % ( $p > 0,005$ ), а безрецидивная — до 69 % ( $p > 0,001$ ) [9].

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в нашем исследовании у группы ХЭ + ХЛТ достигла 74,6 % (95 % ДИ [51,6–87,9]), ОВ — 87,3 % (95 % ДИ [65,4–95,8]), а в группе ХЛТ — 58,5 % (95 % ДИ [40,8–72,6]) и 66,9 % (95 % ДИ [49,5–79,5]) соответственно. Также стоит упомянуть исследование Chen L. и соавт. [11], включавшее АХТ, после проведения ХЛТ, в котором 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 86 % (95 % ДИ 81–90).

### Выводы

Суперселективная ХЭ, проведенная первым этапом перед ХЛТ и последующей АХТ, увеличивает показатели однолетней БРВ и ОВ (76,5 % vs 88,7 %  $p < 0,01$ ) и (83,7 % vs 96,3 %  $p = 0,03$ ) соответственно. В группе ХЭ + ХЛТ тяжесть таких ранних осложнений как мукозит и эпидермит была статистически ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ = 0,260; 95 % ДИ [0,088–0,769]) ( $p = 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Вероятность установки назогастрального зонда в группе ХЭ + ХЛТ была в 3,556 раза ниже, чем в группе ХЛТ (ОШ = 0,281; 95 % ДИ [0,083–0,958]) ( $p = 0,04$ ).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Гранов А.М. Интервенционная радиология в онкологии: пути развития и технологии. А.М. Гранов, М.И. Давыдов. СПб.: Фолиант, 2013:560 [Granov AM. Interventional radiology in oncology: ways of development and technologies. AM Granov, MI Davydov. SPb:Foliant. 2013:560 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России. Аналитические показатели: однолетняя летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии. 2022;68(1):38–47 [Merabishvili VM. The state of cancer care in Russia. Analytical indicators: one-year mortality (population study at the federal district level). Voprosy onkologii. 2022;68(1):38–47 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-1-38-47.
- Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. Практическая онкология. 2015;16(4):131–139 [Tarazov P.G. Methods of endovascular therapy in oncological diseases. Practical oncology. 2015;16(4):131–139 (In Russ.)].
- Беляев А.М., Леонтьев О.В., Рогачев М.В. и др. Химиоперфузионное лечение злокачественных опухолей: Руководство для врачей. Под редакцией А.М. Беляева, О.В. Леонтьева, М.В. Рогачева. Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство «СпецЛит». 2018:286 [Belyaev AM, Leontev OV, Rogachev MV, et al. (Eds.). Chemoperfusion Treatment of Malignant Tumors: A Guide for Physicians. St. Petersburg: LLC Publisher «SpecLit». 2018:286 (In Russ.)].
- Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2015;26(1):205–211. doi:10.1093/annonc/mdl507.
- Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: A population-based case-control study in southern China. Am J Epidemiol. 2017;185(12):1272–1280. doi:10.1093/aje/kwx018.
- Mikami Y, Tsukuda M, Mochimatsu I, et al. Angiogenesis in head and neck tumor. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1993;96(4):645–50. doi:10.3950/jibiinkoka.96.645.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Cancer vascularization: implications in radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(2):545–53. doi:10.1016/s0360-3016(00)00677-5.
- Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. J Clin Oncol. 1998;16(4):1310–7. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1310.
- Rohde S, Turowski B, Berkefeld J, et al. Klinische und histopathologische Ergebnisse nach lokaler Chemoembolisation oraler und oropharyngealer Karzinome--Vergleich mit intraarterieller Chemoperfusion [Clinical and histopathological results after local chemoembolization of oral and oropharyngeal carcinoma--comparison with intraarterial chemoperfusion]. Rofo. 2006;178(10):979–86. doi:10.1055/s-2006-926946.
- Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(2):163–71. doi:10.1016/S1473-2045(11)70320-5.
- Wang L, Wu Z, Cheng W, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy in subgroups of stage III nasopharyngeal carcinoma: an analysis based on 10-year follow-up. Radiat Oncol. 2021;16(1):215. doi:10.1186/s13014-021-01929-9.
- Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2014;50(5):330–8. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.02.006.
- Guo X, Johnson RC, Deng H, et al. Evaluation of non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in a high-risk population of Southern China. Int J Cancer. 2009;124(12):2942–7. doi:10.1002/ijc.24293.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(3):661–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.024.

17. Guo R, Sun Y, Yu XL, et al. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma? *Radiother Oncol.* 2012;104(3):294-9. doi:10.1016/j.radonc.2012.09.001.
18. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):645-55. doi:10.1016/S1470-2045(15)70126-9.
19. Liu Z, Chang ET, Liu Q, et al. Oral hygiene and risk of nasopharyngeal carcinoma—a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1201-7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0149.
20. Wu Z, Zeng RF, Su Y, et al. Prognostic significance of tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck.* 2013;35(5):689-94. doi:10.1002/hed.23010.
21. Liu Z, Chang ET, Liu Q, et al. Quantification of familial risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-incidence area. *Cancer.* 2017;123(14):2716–2725. doi:10.1002/cncr.30643.
22. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1440-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.022.
23. Wu LR, Zhang XM, Xie XD, et al. Validation of the 8th edition of AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal carcinoma: Results from a non-endemic cohort with 10-year follow-up. *Oral Oncol.* 2019;98:141–146. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.09.029.

Поступила в редакцию 16.03.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023 г.

*A.S. Mitrophanov<sup>1</sup>, Z.A.-G. Radzhabova<sup>1</sup>,  
S.D. Radzhabov<sup>2</sup>, M.A. Kotov<sup>1</sup>, O.I. Ponomareva<sup>1</sup>,  
M.M. Girshovich<sup>1</sup>, E.V. Kostromina<sup>1</sup>, V.V. Klimenko<sup>1</sup>*

### **Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels**

<sup>1</sup>N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Polenov Neurosurgical Institute – a branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Aim.** To evaluate the effectiveness of superselective chemoembolization of tumor vessels in combination with chemotherapy and radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinomas (NPC).

**Methods.** A retrospective study with prospective follow-up was conducted, patient were divided into two groups: the first group underwent superselective chemoembolization of tumor vessels followed by combined chemoradiotherapy (CRT) and adjuvant chemotherapy (AT), while the second group received CRT followed by AT. The effectiveness was assessed based on

event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates at 1 and 2 years after treatment.

**Results.** The study included 71 patients (28 patients in the first group and 43 in the second). The median EFS was 29 months (IQR 12-50 months) in both groups. The 1-year EFS was 88.7 % (95 % CI [69.0-96.2]) in the first group and 76.5 % (95 % CI [60.8-86.6]) in the second group (p < 0.01). The 1-year OS was 96.3 % (95 % CI [76.5-99.5]) in the first group and 83.7 % (95 % CI [68.9-91.9]) in the second group (p < 0.01). The incidence of grade 2 mucositis was higher in the first group (p<0.01). Male gender was an independent clinical factor associated with decreased EFS (HR 3.734; 95 % CI [1.262–11.050]; p = 0.02).

**Conclusion.** Superselective chemoembolization of tumor vessels in NPC is an effective component of combined treatment for patients with locally advanced NPC. Further research is needed to evaluate local control after treatment.

**Keywords:** locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC); head and neck cancer; chemoembolization; combined tumor treatment

**For citation:** Mitrophanov AS, Radzhabova ZA-G, Radzhabov SD, Kotov MA, Ponomareva OI, Girshovich MM, Kostromina EV, Klimenko VV. Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):487–496. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496

### **Сведения об авторах**

*Митрофанов Александр Сергеевич*, аспирант научного отделения торакальной онкологии, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(999)499-66-93, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>, [vm8994@gmail.com](mailto:vm8994@gmail.com).

*\*Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна*, д-р мед. наук, доц., заведующий отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(965)777-59-99, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>, [radzam@mail.ru](mailto:radzam@mail.ru).

*Раджабов Саид Джабраилович*, канд. мед. наук, доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 3 ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» Минздрава России – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12; +7(921)563-07-63, +7(812)670-44-57, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-6507>, [rad-said@yandex.ru](mailto:rad-said@yandex.ru).

*Котов Максим Андреевич*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(999)190-02-18, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>, [dr.kotovmaxim@gmail.com](mailto:dr.kotovmaxim@gmail.com).

*Пономарева Ольга Игоревна*, врач-рентгенолог отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(953)164-89-06, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>, [ponomarevaniio@rambler.ru](mailto:ponomarevaniio@rambler.ru).

*Гиршович Михаил Маркович*, канд. мед. наук, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(931)342-28-80, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru).

*Костромина Екатерина Викторовна*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., доцент отдела учебно-методической работы, врач ультразвуковой диагностики, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(911)903-03-58, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, [terik-dog@mail.ru](mailto:terik-dog@mail.ru).

*Клименко Вероника Викторовна*, канд. мед. наук, науч. сотр., врач-онколог химиотерапевт клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; +7(921)884-36-51, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>, [veronika30081987@mail.ru](mailto:veronika30081987@mail.ru).

*Mitrofanov Aleksandr Sergeyevich*, MD, PhD student in the Research Division of Thoracic Oncology, Oncologist at the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [vm8994@gmail.com](mailto:vm8994@gmail.com), tel.: +7(999)499-66-93, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>.

\**Radzhabova Zamira Ahmed-Gadzhievna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [radzam@mail.ru](mailto:radzam@mail.ru), tel.: +7(965)777-59-99, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>.

*Radzhabov Saydakhmed Dzhabrailovich*, MD, PhD (Med.), Assoc. Prof. of the Neurosurgery Department, Leading Researcher of the Research Laboratory for Brain and Spinal Cord Vascular Surgery, Neurosurgeon of the Highest Category of the Neurosurgical Department No. 3, Polenov Neurosurgical Institute - a branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12 Mayakovskogo St., St. Petersburg, 191014, Russia, email: [rad-said@yandex.ru](mailto:rad-said@yandex.ru), tel.: +7(921)563-07-63, +7(812)670-44-57, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-6507>.

*Kotov Maxim Andreevich*, MD, PhD (Med.), Oncologist at the Department of Head and Neck Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [dr.kotovmaxim@gmail.com](mailto:dr.kotovmaxim@gmail.com), tel.: +7(999)190-02-18, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2586-1240>.

*Ponomareva Olga Igorevna*, MD, Radiologist of the Radiation Therapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [ponomarevaniio@rambler.ru](mailto:ponomarevaniio@rambler.ru), tel.: +7(953)164-89-06, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>.

*Girshovich Mikhail Markovich*, MD, PhD (Med.), Radiotherapist of of the Radiation Therapy Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru), tel.: +7(931)342-28-80, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>.

*Kostromina Ekaterina Viktorovna*, PhD (Med.), Senior Researcher, Assoc. Prof., Department of Educational and Methodological Work, Doctor of Ultrasound Diagnostics, Radiologist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [terik-dog@mail.ru](mailto:terik-dog@mail.ru), tel.: +7(911)903-03-58, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>.

*Klimenko Veronika Viktorovna*, MD, PhD (Med.), Researcher, Chemotherapy Oncologist, Clinical and Diagnostic Department, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [veronika30081987@mail.ru](mailto:veronika30081987@mail.ru), tel.: +7(921)884-36-51, +7(812)439-95-55, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>.



*А.К. Ковязин<sup>1</sup>, Л.В. Филатова<sup>1</sup>, И.С. Зюзгин<sup>1</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>,  
 И.Л. Поляцкин<sup>1</sup>, Л.А. Крамынин<sup>1</sup>, Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>*

## **Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Актуальность.** Преимущество применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) в первой линии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) с целью снижения риска развития рецидива и улучшения прогноза не определено и актуально для клинических исследований.

**Цель.** Изучение влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализировано 105 пациентов, в возрасте 18–65 лет, с IV стадией ДВКЛ NOS, IPI  $\geq 2$ , достигших полного ответа/частичного ответа (ПО/ЧО) после 6 курсов R-CHOP/R-DA-EPOCH. Пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 гг. В группе ТГСК (n = 35) проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии. Пациенты группы сравнения (n = 70) находились под наблюдением после 6 курсов иммунохимиотерапии (ИХТ) при достижении ПО.

**Результаты:** ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии продемонстрировала преимущество в показателях 1-годичной (p = 0,01) и 3-летней безрецидивной (БРВ) (p = 0,029), общей выживаемости (ОВ) (p = 0,047). У пациентов с лимфомой с коэкспрессией *тус*, *bcl-2* (*double-expressor lymphoma*, DEL) отмечено более значимое улучшение 1-годичной (p < 0,001) и 3-летней безрецидивной (БРВ) (p < 0,001) и общей выживаемости (ОВ) (p < 0,001) при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии. В группе ТГСК наличие DEL не влияло на 1-годичную (p = 0,44), 3-летнюю БРВ (p = 0,17) и ОВ (p = 0,34).

**Заключение.** ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии улучшает прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ, IPI  $\geq 2$ . У пациентов с DEL благоприятное влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на БРВ, ОВ выше. Неблагоприятное

влияние DEL на прогноз нивелируется проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома; высокий риск, IV стадия; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Поляцкин И.Л., Крамынин Л.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Вопросы онкологии. 2023;69(3):497-507. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-497-507

### **Введение**

Высокая молекулярно-биологическая и клиническая гетерогенность диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) связана с неудачами первой линии терапии. Приблизительно у 15 % пациентов с ДВКЛ отмечено первично-резистентное течение, а у 20–25 % развивается ранний рецидив при проведении стандартной ИХТ [1]. Прогноз у таких пациентов, чаще всего, неблагоприятный — медиана общей выживаемости (ОВ) составляет около 6 мес. [2].

Для повышения эффективности первой линии терапии ДВКЛ изучаются различные клинические (IPI, стадия, экстранодальные поражения, В-симптомы), иммуногистохимические (ABC/nonGCB-подтип, GCB-подтип, коэкспрессия *тус*, *bcl-2*, *Ki-67*, *p53*, *CD5*, *CD10*, *CD30*), молекулярно-генетические (транслокации генов *c-тус*, *bcl-2* и/или *bcl-6*, 5 генетических кластеров) характеристики, новые терапевтические режимы с учетом молекулярно-биологических особенностей [3, 4, 5].

Мета-анализы продемонстрировали как отсутствие благоприятного влияния [6], так и

кратковременное улучшение выживаемости (2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ)) при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК) в первой линии у пациентов с ДВКЛ высокого промежуточного и высокого риска по сравнению с проведением только терапии первой линии [7]. Часть ретроспективных исследований выявила значимое улучшение долговременной выживаемости [8, 9]. В ретроспективных исследованиях отмечено преимущество ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в 5-летней БРВ, ОВ среди пациентов высокого риска по IPI [10, 11], с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [12], при ДВКЛ высокой степени злокачественности [13].

Влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ не определено и актуально для клинических исследований.

## Материалы и методы

**Пациенты.** В ретроспективное исследование включено 105 пациентов, в возрасте 18–65 лет, с IV стадией ДВКЛ NOS, CD20+, установленной при гистологическом исследовании фрагмента опухоли по критериям ВОЗ (2017). При установлении диагноза по ВОЗ (2008) проводилась рекласификация (у 69 % пациентов).

Все диагностические и лечебные процедуры проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2010 по 2019 гг. по действующим в указанный период регламентирующим документам.

В качестве независимого прогностического фактора рассматривались лимфомы с двойной экспрессией *t(14;18)* и *bcl-2*, не связанной с перестройками соответствующих генов (DEL). Пороговым значением для гиперэкспрессии *t(14;18)* при иммуногистохимическом исследовании принято 40 %, для *bcl-2* — 50 %. FISH-исследование проводили всем пациентам с DEL, транслокации *c-myc*, *bcl-2*, *bcl-6*, double-hit лимфомы (DHL) не были выявлены.

В исследование включены пациенты с IV стадией по классификации Ann-Arbor в модификации Lugano (2014) для первично нодальных лимфом при IPI  $\geq 2$ .

После 6 курсов R-CHOP/R-DA-EPOCH эффект лечения оценивался с помощью КТ и/или ПЭТ-КТ с 18-ФДГ по шкале Lugano Response Criteria for non-Hodgkin lymphoma (2016). Курсы ИХТ R-CHOP (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> Д1, циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> Д1, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> Д1, винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> Д1, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> Д1-5) и R-DA-EPOCH (ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> Д1, этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> Д1-4, доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup> Д1-4, винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup> Д1-4, преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> Д1-5, циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> Д5) проводились с интервалом в 21 день. Условием включения являлись пациенты с полным ответом (ПО) (достижение радиологических критериев ПО и накопление ФДГ в целевых участках 1–3 балла по шкале Довиль при ПЭТ и/или отсутствию опухолевых клеток, по данным биопсии резидуальных очагов) или частичного ответа (ЧО) (достижение радиологических критериев ЧО и снижение накопления ФДГ в целевых участках, не менее 4 по шкале Довиль по сравнению с изначальным при ПЭТ и/или наличию опухолевых клеток, по данным биопсии резидуальных очагов).

Группа ТГСК (n = 35) включала пациентов с ПО и ЧО, которым проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии. Пациенты группы сравнения (n = 70) с ПО находились под наблюдением. Решение о консолидации ремиссии ВДХТ с ауто-ТГСК принималось врачебным консилиумом для каждого пациента. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток проводилась Г-КСФ в монорежиме (филграстим 10 мкг/кг/сут) или в сочетании с химиопрепаратами (R ± ДНАР + филграстим 5 мкг/кг/сут или циклофосфамид 2 г/м<sup>2</sup> + филграстим 5 мкг/кг/сут). При неэффективной мобилизации применялся плериксафор (n = 6). ВДХТ проводилась режимом R±LEAM.

БРВ определялась от начала лечения до развития рецидива или смерти пациента от любой причины, ОВ — от начала лечения до смерти пациента от любой причины. Наступление рецидива заболевания до 12 мес. включительно от подтвержденного ответа на лечение первой линии считалось ранним рецидивом, от 12 мес. и более — поздним рецидивом.

**Статистический анализ.** Для статистического анализа применялись программы STATISTICA for Windows (версия 12) и Jamovi v 1.6.15.0.

Для оценки различий в частотных характеристиках качественных переменных применялись непараметрические методы хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный тест Фишера. Для оценки различий между количественными переменными применялся критерий Манна-Уитни. Определение нормальности распределения количественных характеристик проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Анализ различий между группами проводился с помощью лог-ранк теста. Для анализа отношения рисков применялся однофакторный анализ (ОФА) и многофакторный анализ (МФА) с использованием множественной регрессии Кокса. Для анализа вероятности исхода использовалась модель логистической регрессии, для оценки качества модели использовались коэффициенты детерминации Кокс-Шнель и Нагелькерке, ROC-анализ.

Для оценки значимости применялся двусторонний *p*-value, результат считался значимым при *p* < 0,05. Вывод о характере достоверности различий формулировался с учетом результатов всех критериев оценки. В многофакторный анализ включались факторы, имевшие уровень значимости *p* ≤ 0,1 по данным однофакторного анализа.

**Характеристика включённых пациентов.** Средний возраст пациентов в группе ТГСК составил 48,0 ± 11,7 лет, в группе сравнения — 48,9 ± 12,5 лет. Медиана времени наблюдения в группе ТГСК составила 68 (22–95) мес., в группе сравнения — 55 (11–143) мес.

Группы сбалансированы по основным клиническим критериям (табл. 1). Наличие DEL зарегистрировано у 37,1 % (13/35) пациентов в группе ТГСК и у 59,6 % (31/52) пациентов в группе сравнения, *p* = 0,05.

Более 1 экстранодального поражения отмечено у 77 % (27/35) пациентов группы ТГСК и 71,4 % (50/70) пациентов группы сравнения, *p* = 0,69. Поражение костного мозга зарегистрировано у 20 % (7/35) против 24,2 % (17/70) пациентов, *p* = 0,8; лёгких — 20 % (7/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,86; надпочечников — 20 % (7/35) против 5,7 % (4/70), *p* = 0,055; желудка — 37 % (13/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,13.

В группе ТГСК режим R-DA-EPOCH применялся значительно чаще, чем в группе сравнения — 54 % (19/35) против 21 % (15/70), *p* = 0,004. Массивное поражение опухоли (*bulky*) превалировало в группе ТГСК: 60 % (21/35) против 34 % (24/70), *p* = 0,02. Среднее значение Ki-67 было значимо выше в группе сравнения (*p* = 0,03). Распределение всех количественных характеристик носило ненормальный характер (*p* < 0,001).

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n = 105)**

Качественные характеристики	Параметр	ТГСК, n = 35		Сравнения, n = 70		p-value
		n	%	n	%	
Пол	Мужской	18	51	32	46	0,73
	Женский	17	49	38	54	
ECOG	< 2	30	86	58	83	0,92
	≥ 2	5	14	12	17	
В-симптомы	Да	18	51	33	47	0,83
	Нет	17	49	37	53	
IPi	2	10	29	29	41	0,28
	≥ 3	25	71	41	59	
Экстранодальное поражение > 1 органа	Да	27	77	50	71	0,69
	Нет	8	23	20	29	
Поражение костного мозга	Да	7	20	17	24	0,8
	Нет	28	80	53	76	
Поражение лёгких	Да	7	20	15	21	0,86
	Нет	28	80	55	79	
Поражение желудка	Да	13	37	15	21	0,13
	Нет	22	63	55	79	
Поражение надпочечников	Да	7	20	4	6	0,055
	Нет	28	80	66	94	
Bulky (≥ 7,5 см)	Да	21	60	24	34	0,02
	Нет	14	40	46	68	
Подтип по Hans	GCB	16	46	21	30	1,0
	Non-GCB	19	54	27	39	
	Нет данных	0	0	22	31	
DEL	Да	13	37	21	30	0,82
	Нет	22	63	31	44	
	Нет данных	0	0	18	26	
ИХТ	R-CHOP	16	46	55	79	0,004
	R-DA-EPOCH	19	54	15	21	
Мобилизация ГСК	Филграстим	13	37	-	-	-
	R±DNAP	15	43	-	-	
	Су	7	20	-	-	
R в кондиционировании	LEAM	25	71	-	-	-
	R-LEAM	10	29	-	-	
Количественные характеристики	Параметр	ТГСК, n = 35		Сравнения, n = 70		p-value
Период наблюдения (мес.)	Среднее±Ст.откл	60,6 ± 22,4		62,5 ± 41,1		0,78
	Медиана (границы)	68 (22–95)		55 (6–143)		
Возраст (мес.)	Среднее±Ст.откл	48,0 ± 11,7		48,9 ± 12,5		0,53
	Медиана (границы)	53 (18–63)		53 (22–64)		
ЛДГ (Ед/л)	Среднее±Ст.откл	385,3 ± 272,9		417,7 ± 240,6		0,41
	Медиана (границы)	295 (169–1450)		347 (145–1065)		
Ki-67 (%)	Среднее±Ст.откл	81,7 ± 13,5		86,9 ± 14,1		0,03
	Медиана (границы)	82,5 (40–100)		90 (50–100)		

В группе ТГСК ПО зарегистрированы у 63 % (22/35) пациентов, ЧО — у 37 % (13/35). Ответ оценивался не менее, чем через 4 нед. после проведения первой линии терапии. Медиана времени от окончания терапии первой линии до проведения ВДХТ ауто-ТГСК составила 118 (49–187) дней. После проведения ВДХТ с ауто-ТГСК у всех пациентов достигнут ПО 100 % (35/35),  $p < 0,001$ .

### Результаты

*Сведения о частоте рецидивов.* В группе ТГСК развились 1 (3 %) ранний и 2 (6 %) поздних рецидива. Непосредственно от развития рецидива умерло 2 пациента (1 с ранним, 1 с поздним), живы 32 (91 %) пациента, об 1 пациенте нет данных.

В группе сравнения зарегистрированы 15 (21 %) ранних и 4 (6 %) поздних рецидива. Частота развития ранних рецидивов была значимо

выше ( $p = 0,012$ ). Непосредственно от развития рецидива умерло 14 пациентов (11 с ранним, 3 с поздним), от других причин — 6 пациентов, живы 48 (68 %) пациентов, о 2 пациентах нет данных.

*Анализ безрецидивной выживаемости.* При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено значимое улучшение 1-годовой БРВ: 97,1 % в группе ТГСК [95 % ДИ 91,8–100] против 78,3 % [95 % ДИ 69,2–88,7] в группе сравнения,  $p = 0,01$ . Ранние рецидивы ( $n = 15$ ) значимо чаще развивались в группе сравнения ( $OR = 0,12$  [95 % ДИ 0,02–0,89],  $p = 0,038$ ).

Преимущество ВДХТ с ауто-ТГСК также отмечено при сравнении 3-летней БРВ: 91,3 % [95 % ДИ 82,4–100] в группе ТГСК против 73,8 % [95 % ДИ 64,1–85] в группе сравнения,  $p = 0,019$  (рис. 1, А).

Наличие DEL продемонстрировало выраженное ухудшение 1-годовой БРВ: 64,7 % [95 % ДИ 91,8–100] против 92,4 % [95 % ДИ 91,8–100],  $p < 0,001$ . Ранние рецидивы (75 %, 12/16) чаще развивались у пациентов с DEL (ОР = 5,6 [95 % ДИ 1,8–17,3],  $p = 0,003$ ).

Трёхлетняя БРВ в зависимости от наличия DEL также значимо различалась: 61,8 % [95 % ДИ 47,4–80,5] при наличии DEL против 84,5 % [95 % ДИ 72,5–95] при отсутствии DEL,  $p < 0,001$  (рис. 1, Б).

В многофакторный анализ (МФА) БРВ были включены следующие параметры: исследуемая группа (ТГСК/сравнения), наличие DEL, режим индукционной химиотерапии (ИХТ) (R-СНОР/R-DA-ЕРОСН), наличие сочетанного экстранодального поражения с вовлечением желудка (табл. 2).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимый фактор продемонстрировала улучшение БРВ (ОР = 0,11 [95 % ДИ 0,01–0,85],  $p = 0,029$ ). Наличие DEL оказало ожидаемое,

значимое ухудшение БРВ (ОР = 6,34 [95 % ДИ 2,02–19,9],  $p = 0,002$ ).

*Анализ общей выживаемости.* При применении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии отмечено значимое улучшение 3-летней ОВ: 97,1 % [95 % ДИ 91,8–100] в группе ТГСК против 75,4 % [95 % ДИ 91,8–100] в группе сравнения,  $p = 0,008$  (рис. 1, В). В течение первых 3-х лет наблюдения риск смерти от лимфомы неуклонно повышался (ОР = 0,18 [95 % ДИ 0,04–0,78],  $p = 0,022$ ).

Развитие рецидива привело к выраженному ухудшению 3-летней ОВ: 30,7 % [95 % ДИ 16,1–58,3] у пациентов с развитием рецидива против 96,4 % [95 % ДИ 92,5–100] при отсутствии рецидива,  $p < 0,001$  (рис. 1, Г).

Развитие раннего рецидива стало основной причиной летальности (ОР = 33,67, 95 % ДИ [11,53–98,28],  $p < 0,001$ ), 3-летняя ОВ при раннем рецидиве составила 16,7 % (95 % ДИ [5,2–53,5]) против 94,3 % (95 % ДИ [89,5–99,2]),  $p < 0,001$ .

**Таблица 2. Однофакторный, многофакторный анализ БРВ (n = 87)**

Фактор	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
Группа Сравнения (n = 52) ТГСК (n = 35)	0,08 (0,01–0,64)	0,016	0,11 (0,01–0,85)	0,029
DEL Нет (n = 53) Да (n = 34)	5,6 (1,8–17,38)	0,003	6,34 (2,02–19,9)	0,002
ИХТ R-СНОР (n = 55) R-DA-ЕРОСН (n = 32)	0,34 (0,1–1,2)	0,095	0,39 (0,11–1,42)	0,154
Поражение желудка Нет (n = 53) Да (n = 34)	0,14 (0,02–1,02)	0,053	0,13 (0,02–0,99)	0,048

Примечание: пациенты с отсутствием сведений о статусе DEL (n = 18) исключены из анализа

**Таблица 3. Однофакторный, многофакторный анализ ОВ (n = 87)**

Фактор	Однофакторный		Многофакторный	
	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
Группа Сравнения (n = 52) ТГСК (n = 35)	0,13 (0,03–0,54)	0,005	0,19 (0,04–0,97)	0,047
DEL Нет (n = 53) Да (n = 34)	2,17 (0,91–5,17)	0,081	0,23 (0,07–0,69)	0,009
ИХТ R-СНОР (n = 55) R-DA-ЕРОСН (n = 32)	0,28 (0,08–0,94)	0,039	0,83 (0,23–3,04)	0,778
Поражение желудка Нет (n = 61) Да (n = 26)	0,23 (0,05–0,97)	0,045	0,78 (0,16–3,84)	0,758
Ранний рецидив Нет (n = 71) Да (n = 16)	35,35 (11,08–112,82)	< 0,001	144,32 (22,98–906,5)	< 0,001
Поздний рецидив Нет (n = 81) Да (n = 6)	2,67 (0,89–7,97)	0,079	19,63 (3,72–103,48)	< 0,001

Примечание: пациенты с отсутствием сведений о статусе DEL (n = 18) исключены из анализа

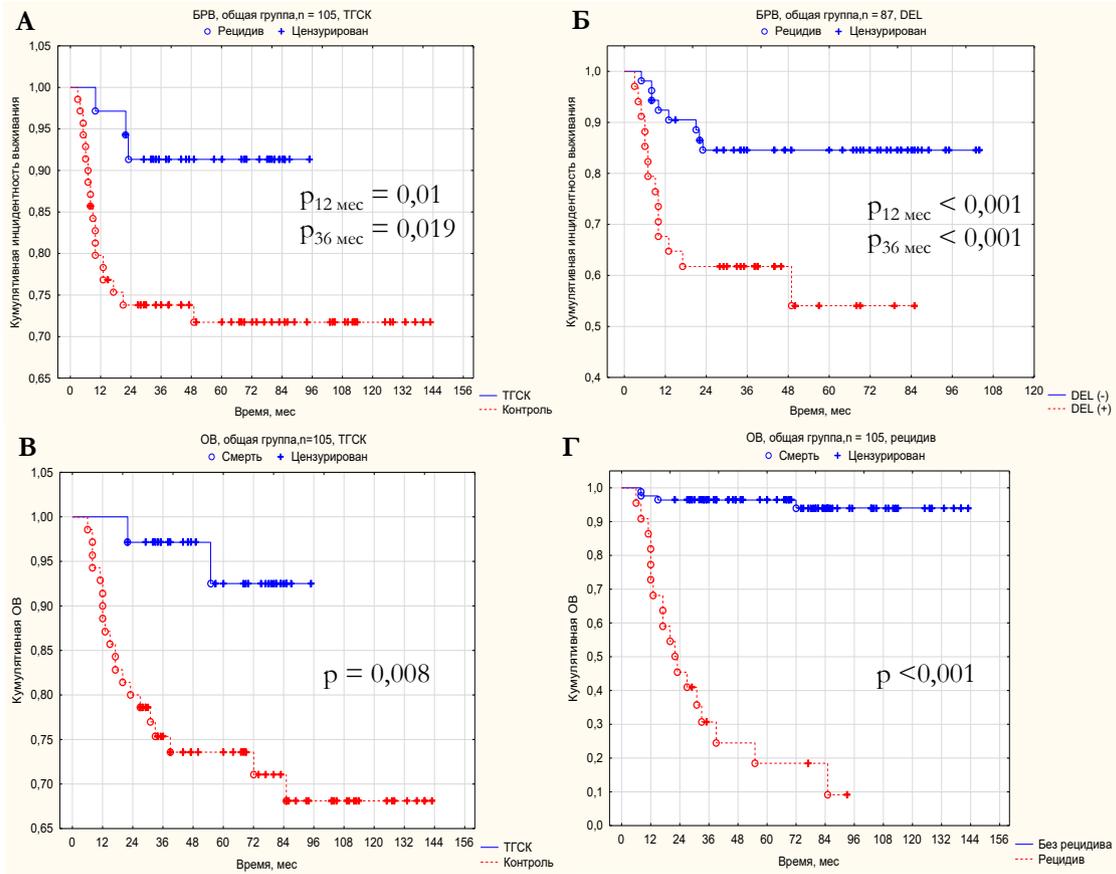


Рис. 1. Анализ выживаемости в общей группе в зависимости от признака.  
 А — БРВ, проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии; Б — БРВ, наличие DEL; В — ОВ, проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии; Г — ОВ, рецидив заболевания

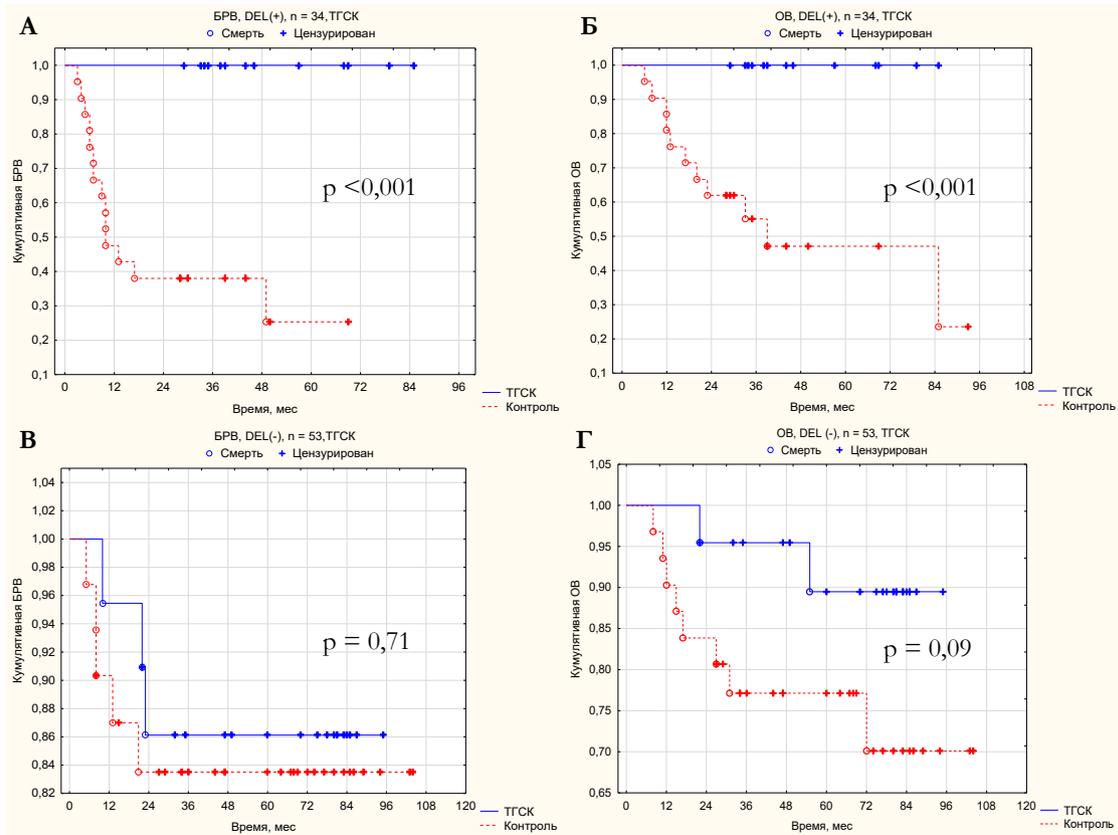


Рис. 2. Анализ выживаемости в подгруппах по наличию DEL в зависимости от проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.  
 А — БРВ, наличие DEL; Б — ОВ, наличие DEL; В — БРВ, отсутствие DEL; Г — ОВ, отсутствие DEL

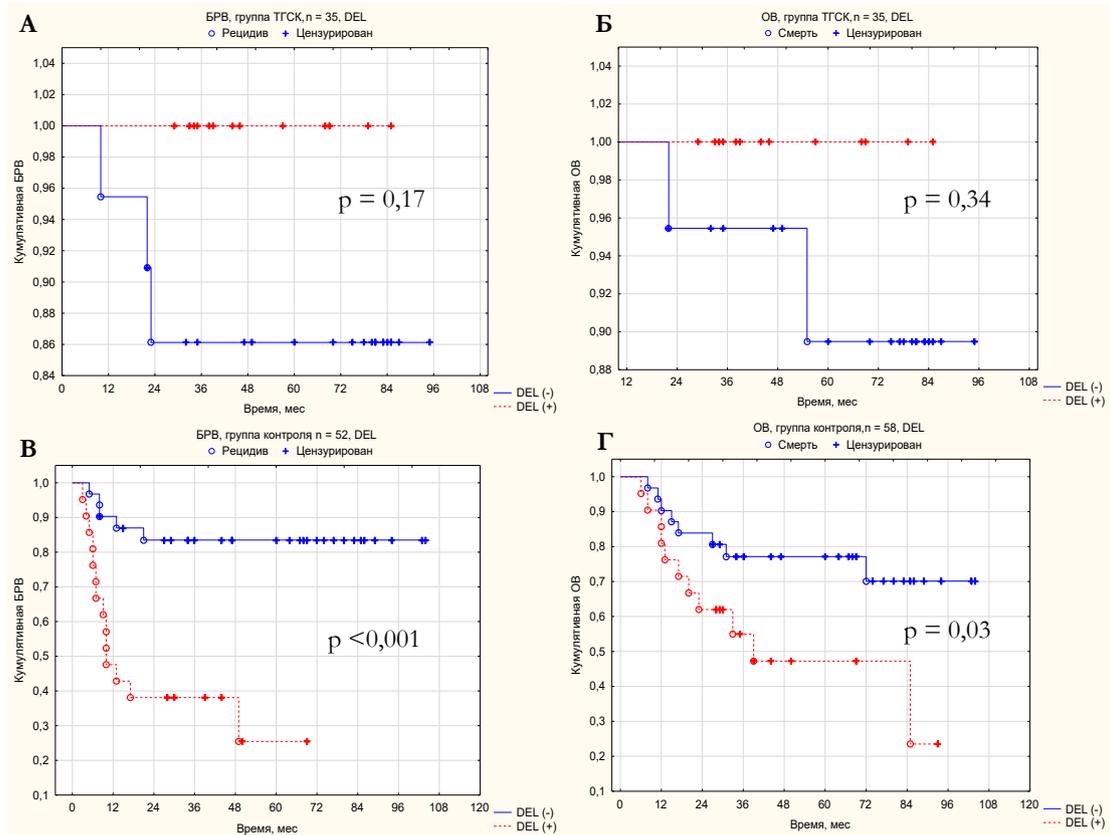


Рис. 3. Анализ выживаемости в подгруппах по проведению ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в зависимости от наличия DEL. А — БРВ, группа ТГСК; Б. — ОВ, группа ТГСК; В — БРВ, группа сравнения; Г — ОВ, группа сравнения

Влияние развития позднего рецидива на прогноз и летальность оказалось значительно менее выраженным (ОР = 3,36, 95 % ДИ [1,14–9,92],  $p = 0,029$ ), но также сохраняло значимое влияние на 3-летнюю ОВ: 66,7 % (95 % ДИ [37,9–100]) при позднем рецидиве против 83,7 % (95 % ДИ [76,7–91,3]),  $p < 0,001$ .

Наличие DEL не оказало значимого влияния на 3-летнюю ОВ: 72,8 % (95 % ДИ [5,2–53,5]) при наличии DEL против 84,7 % (95 % ДИ [75,5–95,1]) при отсутствии DEL,  $p = 0,08$ . Однако отношение рисков продемонстрировало негативное влияние на ОВ (ОР = 2,17, 95 % ДИ [0,91–5,17],  $p = 0,081$ ).

В МФА ОВ были включены следующие факторы: исследуемая группа (ТГСК/сравнения), наличие DEL, режим ИХТ (R-СНОР/R-DA-EP-ОСН), наличие сочетанного экстранодального поражения с вовлечением желудка, развитие и характер рецидива (табл. 3).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимый фактор также продемонстрировала улучшение ОВ (ОР = 0,19, 95 % ДИ [0,04–0,97],  $p = 0,047$ ). Развитие раннего и позднего рецидивов значимо снизило ОВ (ОР = 144,32, 95 % ДИ [22,98–906,5],  $p < 0,001$ ) и (ОР = 19,63, 95 % ДИ [3,72–103,48],  $p < 0,001$ ).

Наличие DEL продемонстрировало благоприятное влияние на ОВ в МФА (ОР = 0,23, 95 %

ДИ [0,07–0,69],  $p = 0,009$ ). Полученные данные не соответствовали негативному влиянию DEL на БРВ в МФА, выраженной связи риска развития рецидива и смерти, результатам ОФА. Для поиска возможной скрытой и подтверждения ложной корреляции были проведены дополнительные статистические анализы зависимости БРВ и ОВ от наличия DEL.

*Влияние ВДХТ с аутоТГСК на прогноз пациентов с DEL.* При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам с DEL 1-годовая и 3-летняя БРВ составили 100 % (95 % ДИ [100–100]), ни у одного пациента не развился рецидив. В группе сравнения у пациентов с DEL 1-годовая и 3-летняя БРВ была значительно ниже — 43 % (95 % ДИ [26–70]) и 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) ( $p < 0,001$ ), медиана БРВ составила 10 (3–69) мес. (рис. 2А).

Также значимые преимущества ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с DEL были выявлены в 3-летней ОВ: 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 55 % (95 % ДИ [36,6–82,6]) в группе сравнения,  $p < 0,001$ . Медиана ОВ в группе сравнения составила 29 (6–93) мес. (рис. 2Б).

При отсутствии DEL ( $n = 53$ ) значимых различий в 1-годовой ( $p = 0,48$ ) и 3-летней БРВ ( $p = 0,71$ ), ОВ ( $p = 0,09$ ) в исследуемых группах не обнаружено (рис. 2В, 2Г). При сравнении 3-летней ОВ отмечена склонность к более высо-

ким показателям при отсутствии значимых различий в группе ТГСК: 95,5 % (95 % ДИ [87,1–100]) против 77,1 % (95 % ДИ [63,6–93,6]),  $p = 0,11$ .

В группе ТГСК наличие DEL не влияло на 1-годовалую БРВ: 100 % (95 % ДИ [100–100]) при наличии DEL против 95,5 % (95 % ДИ [87–100]) при отсутствии DEL,  $p = 0,44$ ; 3-летней БРВ 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 86,1 % (95 % ДИ [72,7–100]),  $p = 0,17$ ; 3-летней ОВ 100 % (95 % ДИ [100–100]) против 95,5 % (95 % ДИ [87,1–100]),  $p = 0,34$  (рис. 3А, 3Б).

В группе сравнения при наличии DEL отмечено значимое ухудшение 1-годовой ( $p < 0,001$ ), 3-летней БРВ ( $p < 0,001$ ) и ОВ ( $p = 0,03$ ). При наличии DEL 1-годовая, 3-летняя БРВ и ОВ составили 43 % (95 % ДИ [26–70]), 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) и 55 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) (рис. 3В, 3Г). При отсутствии DEL показатели 1-годовой, 3-летней БРВ и ОВ были значительно выше — 90 % (95 % ДИ [80–100]), 83,5 % (95 % ДИ [71,3–97,8]) и 77,1 % (95 % ДИ [63,6–93,6]).

На модели логистической регрессии проведен анализ возможности нивелирования неблагоприятного влияния DEL на риски развития раннего рецидива при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК. В качестве обучающей модели использована группа сравнения ( $B_0$ : ожидаемое = -2,23, ст. ошибка = 0,6,  $Z = -3,68$ ). Выявлен только один значимый независимый фактор, повышающий риски развития раннего рецидива — наличие DEL (ожидаемое = 2,52, ст. ошибка = 0,75,  $Z = 3,36$ , ОР = 12,4, 95 % ДИ [2,85–54,1]),  $p < 0,001$ .

Созданная модель обладает хорошим качеством ( $AUC = 0,778$ ) и средней предсказательной силой ( $R^2_N = 0,339$ ), достаточной чувствительностью (80 %) и специфичностью (75,7 %). Данная модель позволяет с 77 % точностью корректно предсказать развитие раннего рецидива в группе сравнения. Высокая отрицательная предсказательная ценность прогнозирует снижение риска развития раннего рецидива на 90,3 % при отсутствии DEL.

Регрессионное тестирование в группе ТГСК не выявило значимого влияния наличия DEL на риски развития раннего рецидива ( $p = 0,99$ ). Результаты проведенного регрессионного анализа в группе ТГСК (тестовая модель) и группе сравнения (обучающая модель) продемонстрировали нивелирование негативного влияния DEL при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на риски развития раннего рецидива.

### Обсуждение

Влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз у пациентов с ДВКЛ не определено результатами рандомизированных и ретроспективных исследований [6, 7, 14, 15]. Различие

полученных результатов обусловлено гетерогенностью типов лимфом, пациентов, различными режимами терапии. Также отсутствие преимуществ в ОВ может быть связано с применением ВДХТ с ауто-ТГСК при первом рецидиве [16].

В современных международных рекомендациях отношение к ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ДВКЛ также неоднозначно. В ЕВМТ (2019) ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ДВКЛ рассматривается как клиническая опция [17], в АСТСТ (2020) — как опция для В-клеточных лимфом высокой степени злокачественности [18], в NCCN (версия 5.2022) — в рамках клинических исследований и не рекомендуется к применению в рутинной практике [19].

При планировании представленного ретроспективного исследования были учтены данные рандомизированных исследований и мета-анализов.

При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК отмечено значимое улучшение 1-годовой БРВ ( $p = 0,01$ ), 3-летней БРВ и ОВ ( $p = 0,019$  и  $p = 0,008$ ).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии определена как независимый фактор благоприятного прогноза. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии продемонстрировало улучшение БРВ (ОР = 0,11, 95 % ДИ [0,01–0,85],  $p = 0,029$ ) и ОВ (ОР = 0,19, 95 % ДИ [0,04–0,97],  $p = 0,047$ ). Также отмечено значительное снижение риска развития раннего рецидива (ОР = 0,12, 95 % ДИ [0,02–0,89],  $p = 0,038$ ).

Развитие раннего и позднего рецидивов, наличие DEL определены как независимые факторы неблагоприятного прогноза ДВКЛ.

Развитие раннего (ОР = 144,32, 95 % ДИ [22,98–906,5],  $p < 0,001$ ) и позднего (ОР = 19,63, 95 % ДИ [3,72–103,48],  $p < 0,001$ ) рецидивов значимо снизило ОВ. Развитие раннего рецидива оказало более значимо выраженное неблагоприятное влияние на прогноз. Ранние рецидивы чаще развивались у пациентов с DEL (ОР = 5,6, 95 % ДИ [1,8–17,3],  $p = 0,003$ ). При развитии раннего рецидива риск смерти от лимфомы значительно повышался (ОР = 33,67, 95 % ДИ [11,53–98,28],  $p < 0,001$ ).

Частота развития раннего рецидива достигает 70 % от общего числа рецидивов, риск смерти от раннего рецидива составляет 21 % в течение 12 мес. [20, 21, 22]. Возможности терапии ранних рецидивов ДВКЛ ограничены, в NCCN (версия 5.2022) [19] преимущество отдается CAR-T клеточной терапии.

DEL составляет до 30 % всех ДВКЛ, чаще встречается при ABC-подтипе, ассоциируется с агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом, недостаточным ответом на стандартную терапию R-СНОР. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 27 %, ОВ — 30 %,  $p < 0,0001$  [23, 24].

Наличие DEL продемонстрировало значимое ухудшение БРВ (ОР = 6,34, 95 % ДИ [2,02–19,9],  $p = 0,002$ ) и улучшение (ложная корреляция) ОВ (ОР = 0,23, 95 % ДИ [0,07–0,69],  $p = 0,009$ ).

Изучение влияния ВДХТ с ауто-ТГСК на прогноз пациентов с DEL выявило нивелирование наличия DEL как независимого неблагоприятного фактора. Наличие DEL в группе ТГСК не влияло на 1-годовалую, 3-летнюю БРВ ( $p = 0,44$ ,  $p = 0,17$ ) и ОВ ( $p = 0,34$ ). При проведении ВДХТ с ауто-ТГСК пациентам с DEL отмечено наиболее значимое улучшение 1-годовалой БРВ, 3-летней БРВ и ОВ — 100 % (95% ДИ [100–100]) ( $p < 0,001$ ). При наблюдении пациентов с DEL (группа сравнения) 1-годовалая, 3-летняя БРВ и ОВ были значительно ниже — 43 % (95 % ДИ [26–70]), 38,1 % (95 % ДИ [22,1–65,7]) и 55 % (95 % ДИ [36,6–82,6]). Медиана БРВ и ОВ при наблюдении составили 10 (3–69) мес. и 29 (6–93) мес. Наличие DEL в группе сравнения оказало значимое ухудшение 1-годовалой, 3-летней БРВ ( $p < 0,001$ ) и ОВ ( $p = 0,03$ ). Также было продемонстрировано нивелирование негативного влияния DEL при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на риски развития раннего рецидива ( $p = 0,99$ ).

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии способна нивелировать влияние DEL на прогноз независимо от молекулярного подтипа [25].

Основные ограничения проведенного исследования связаны с отсутствием пациентов с DHL/THL в связи с редкой встречаемостью (около 3–10 % ДВКЛ) [24], и долговременных результатов влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз. DHL/THL имеют агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Стандартная терапия R-CHOP неэффективна [23]. ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии рассматривается как терапевтическая опция клинически значимого улучшения прогноза лимфом высокой степени злокачественности [13].

Интенсификация терапии первой линии улучшает прогноз пациентов ДВКЛ высокого риска, однако не решает проблему резистентности [26]. Перспективным является поиск эффективных комбинаций новых препаратов (новые моноклональные антитела, иммуноконъюгированные препараты, биспецифические антитела) с различными механизмами действия, а также с цитостатическими препаратами.

Новые препараты способны преодолевать химиорезистентность и в настоящее время активно изучаются в первой линии терапии ДВКЛ в клинических исследованиях: дурвалумаб [NCT03003520], авелумаб [NCT03244176], ибрутиниб [NCT03399513], мосунетузамаб с полатузумабом ведотином [NCT03677154], тафаситамаб с R-CHOP/R2-CHOP [NCT04134936],

[MOR208C310], венетоклакс с Pola-R-CHP [NCT04790903], глофитамаб [NCT04914741], CAR-T клеточная терапия [NCT03761056]. Также продолжается изучение консолидации ремиссии у пациентов с ДВКЛ высокого риска: дурвалумаб [NCT03003520], атезолизумаб [NCT03463057], мосунетузамаб [NCT03677154].

В июле 2022 г. на основании результатов исследования III фазы POLARIX [27] в России одобрена комбинация полатузумаба ведотина с R-CHP в первой линии терапии ДВКЛ, и ожидается включение данной комбинации в отечественные клинические рекомендации.

ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии остается клинической опцией для пациентов с ДВКЛ высокого риска. С учетом результатов представленного исследования необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования определения профиля пациентов с наибольшим благоприятным влиянием ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз.

Дальнейшее изучение молекулярно-биологических характеристик ДВКЛ позволит увеличить возможности современной терапии и определить оптимальную противоопухолевую стратегию.

## Заключение

Результаты исследования продемонстрировали непосредственное благоприятное влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как независимого фактора на прогноз у пациентов с IV стадией ДВКЛ, с IPI  $\geq 2$ . Также при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии выявлено снижение риска развития раннего рецидива и нивелирование неблагоприятного влияния DEL на прогноз. Наиболее значимое влияние ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на прогноз продемонстрировано у пациентов с DEL.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sehn LH, Salles G Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):842–858. doi:10.1056/NEJMr2027612.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.
3. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lympho-

- ma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987–994. doi:10.1056/NEJM199309303291402.
4. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622–4632. doi:10.1002/cncr.31646.
  5. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679–690. doi:10.1038/s41591-018-0016-8.
  6. Epperla N, Hamadani M, Reljic T et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2019;125(24):4417–4425. doi:10.1002/cncr.32464.
  7. Ma SY, Tian XP, Cai J, et al. Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1311–1319. doi:10.1007/s00277-020-04016-3.
  8. Stiff PJ, Unger JM, Cook JM, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681–1690. doi:10.1056/NEJMoa1301077.
  9. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni AM, et al. Randomized trial comparing R-CHOP versus high-dose sequential chemotherapy in high-risk patients with diffuse large b-cell lymphomas. *Clin Oncol.* 2016;34(33):4015–4022. doi:10.1200/JCO.2016.67.2980.
  10. Yoon JH, Kim JW, Jeon YW, et al. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):362–371. doi:10.3904/kjim.2015.30.3.362.
  11. Zhao Y, Wang H, Jin S, et al. Prognostic analysis of DLBCL patients and the role of upfront ASCT in high-intermediate and high-risk patients. *Oncotarget.* 2017;8(42):73168–73176. doi:10.18632/oncotarget.17324.
  12. Kim YR, Kim SJ, Cheong JW, et al. The different roles of molecular classification according to upfront autologous stem cell transplantation in advanced-stage diffuse large B cell lymphoma patients with elevated serum lactate dehydrogenase. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1491–1501. doi:10.1007/s00277-016-2729-4.
  13. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *Clin Oncol.* 2017;35(20):2260–2267. doi:10.1200/JCO.2017.72.2157.
  14. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250–1259. doi:10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
  15. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1076–1088. doi:10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
  16. Novo M, Castellino A, Chiappella A Intensified therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2017;9(16):12548–12549. doi:10.18632/oncotarget.23770. 31.
  17. Duarte RF, Labopin M, Bader P et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for hematological diseases, solid tumors, and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525–1552. doi:10.1038/s41409-019-0516-2.
  18. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the american society for transplantation and cellular therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1247–1256. doi:10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
  19. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS et al. NCCN Guidelines Version 5.2022. B-cell lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
  20. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246.
  21. Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clément C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2094–2100. doi:10.1200/JCO.2009.24.5860.
  22. Maurer MJ, Ghesquière H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066–1073. doi:10.1200/JCO.2013.51.5866.
  23. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–3467. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342.
  24. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood.* 2013;121(20):4021–4031. doi:10.1182/blood-2012-10-460063.
  25. Kim YR, Yoon SO, Kim S-J, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2149–2157. doi:10.1007/s00277-020-04043-0.
  26. Tarella C, Zanni M, Di Nicola M, et al. Prolonged survival in poor-risk diffuse large B-cell lymphoma following front-line treatment with rituximab-supplemented, early-intensified chemotherapy with multiple autologous hematopoietic stem cell support: a multicenter study by GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi). *Leukemia.* 2007;21(8):1802–1811. doi:10.1038/sj.leu.2404781.
  27. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatumumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351–363. doi:10.1056/NEJMoa2115304.

Поступила в редакцию 22.02.2023  
 Прошла рецензирование 14.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

A.K. Koviazin<sup>1</sup>, L.V. Filatova<sup>1</sup>, I.S. Zyuzgin<sup>1</sup>,  
A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, I.L. Poliatskin<sup>1</sup>, L.A. Kramynin<sup>1</sup>,  
T.Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>

### The effect of high-dose chemotherapy with upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation on the prognosis of patients with stage iv diffuse large b-cell lymphoma

<sup>1</sup>N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** The advantage of using high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDCT with auto-HSCT) in the first line of treatment for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to reduce the risk of recurrence and improve prognosis is undefined and relevant for clinical studies.

**Aim.** To investigate the impact of upfront HDCT with auto-HSCT on the prognosis of patients with stage IV DLBCL.

**Materials and methods.** A retrospective analysis was performed on 105 patients aged 18-65 years with stage IV DLBCL NOS, IPI  $\geq 2$ , who achieved complete response/partial response (CR/PR) after 6 courses of R-CHOP/R-DA-EPOCH. The patients received treatment at the N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia from 2010 to 2019. The HSCT

group (n = 35) included patients with upfront HDCT followed by auto-HSCT. The control group (n = 70) included patients with follow-up after 6 courses of immunochemotherapy (ICT) upon achieving CR.

**Results.** Upfront HDCT followed by auto-HSCT demonstrated advantages in 1-year (p = 0.01) and 3-year progression-free survival (PFS) (p = 0.029), as well as overall survival (OS) (p = 0.047). In patients with double-expressor lymphoma (DEL), which coexpresses MYC and BCL-2, upfront HDCT with auto-HSCT showed more significant improvements in 1-year (p < 0.001) and 3-year PFS (p < 0.001) and OS (p < 0.001). In the HSCT group, the presence of DEL did not affect 1-year (p = 0.44), 3-year PFS (p = 0.17), and OS (p = 0.34).

**Conclusion.** Upfront HDCT followed by auto-HSCT has a positive effect on prognosis in stage IV DLBCL IPI  $\geq 2$  patients. In the DEL subgroup the positive impact of upfront HDCT followed by auto-HSCT on PFS and OS is higher. The adverse effect of DEL on prognosis is overcome by upfront HDCT followed by auto-HSCT.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma; high-risk; stage IV; autologous hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Koviazin AK, Filatova LV, Zyuzgin IS, Artemyeva AS, Poliatskin IL, Kramynin LA, Semiglazova TYu. The effect of high-dose chemotherapy with upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation on the prognosis of patients with stage IV diffuse large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):497–507. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-497-507

### Сведения об авторах

*Ковязин Алексей Константинович*, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.

\**Филатова Лариса Валентиновна*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; +7(812)596-65-29, +7(905)288-34-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, [larisa\\_filatova@list.ru](mailto:larisa_filatova@list.ru).

*Зюзгин Илья Сергеевич*, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; [ilya.zyuzgin@gmail.com](mailto:ilya.zyuzgin@gmail.com).

*Артемьева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, доц., заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com).

*Поляцкин Илья Леонидович*, врач патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; [liapol94@gmail.com](mailto:liapol94@gmail.com).

*Крамьнин Леонид Александрович*, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>, [kramleo@yandex.ru](mailto:kramleo@yandex.ru).

*Семиглазова Татьяна Юрьевна*, д-р мед. наук, доц., заведующий научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru).

*Koviazin Aleksei Konstantinovich*, PG student, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [akkoviazin@gmail.com](mailto:akkoviazin@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.

\**Filatova Larisa Valentinovna* (Corresponding Author), DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [larisa\\_filatova@list.ru](mailto:larisa_filatova@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

*Zyuzgin Ilya Sergeyevich*, Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [ilya.zyuzgin@gmail.com](mailto:ilya.zyuzgin@gmail.com).

*Artemyeva Anna Sergeevna*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com).

*Poliatskin Ilya Leonidovich*, MD, Pathologist, Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [iliapol94@gmail.com](mailto:iliapol94@gmail.com).

*Kramynin Leonid Aleksandrovich*, Clinical Resident, Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: [kramleo@yandex.ru](mailto:kramleo@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.

*Semiglazova Tatiana Yurievna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochoy, St. Petersburg, 197758, Russia; Prof., Department of Oncology, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: [tsemiglazova@mail.ru](mailto:tsemiglazova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.



*А.Д. Колтакова<sup>1</sup>, А.М. Ли́ла<sup>1,2</sup>, А.А. Феденко<sup>3</sup>*

## Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Цель исследования.** Изучить структуру скелетно-мышечной патологии у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии по поводу злокачественного новообразования.

**Материалы и методы.** Мы обследовали на наличие скелетно-мышечной патологии 140 пациентов (средний возраст  $55,4 \pm 13,0$  лет), получающих лекарственную противоопухолевую терапию по поводу злокачественного солидного новообразования. Выявленная скелетно-мышечная патология была классифицирована и описана в зависимости от ее этиологии.

**Результаты.** У 113 (81 %; 95 % ДИ: 73–86 %) пациентов присутствовали различные скелетно-мышечные проявления, которые включали в себя боль в суставах у 83 (59,3 %) пациентов, у 14 (10 %) — в мышцах, у 14 (10 %) — в костях, у 7 (5 %) — скованность в суставах более 30 мин. по утрам, у 19 (13,6%) — припухание в области суставов, у 38 (27 %) — боль в спине. У 55 (39,3 %; 95 % ДИ: 32–48 %) обследованных пациентов скелетно-мышечная патология была ассоциирована с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией и проявлялась, в том числе, острым таксан-индуцированным болевым синдромом у 24 пациентов, у 13 — постхимиотерапевтическими артритами/артралгиями, у 6 — скелетно-мышечными иммуноопосредованными осложнениями терапии ингибиторами контрольных точек, у 6 — артропатией, ассоциированной с препаратами, подавляющими действие половых гормонов. У 24 (17,1 %, 95 % ДИ: 12–24 %) обследованных пациентов скелетно-мышечная патология была обусловлена неопластическим ( $n = 21$ ) или паранеопластическим процессами ( $n = 3$ ), еще 57 (40,7 %; 95 % ДИ: 33–49 %) пациентов имели проявления, не связанные с проводимой противоопухолевой терапией, неоплазией или паранеоплазией.

**Заключение.** Скелетно-мышечная патология у онкологических пациентов гетерогенна

и представляет собой отдельную недостаточно изученную проблему. Это диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение клинических форм различных типов скелетно-мышечной патологии, особенностей их течения, влияния на исходы противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов. Кроме того, необходима разработка эффективных методов лечения изучаемых состояний, что возможно только при совместной работе онкологов и ревматологов.

**Ключевые слова:** онкология; скелетно-мышечная патология; иммунотерапия; гормонотерапия; химиотерапия; ревматические заболевания

Для цитирования: Колтакова А.Д., Ли́ла А.М., Феденко А.А. Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов. Вопросы онкологии. 2023;69(3):508–515. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-508-515

### Введение

Злокачественные солидные новообразования представляют собой большую разнородную группу опухолей, развивающихся из клеток различных органов [1]. Онкологические болезни, одновременно с основным заболеванием, могут иметь скелетно-мышечные проявления, такие как: боль, скованность, мышечная слабость и др., являющиеся признаком самостоятельной скелетно-мышечной патологии (СМП), носящие неопластический и паранеопластический характер или ассоциирующиеся с проводимым лечением.

Несмотря на то, что СМП широко распространена среди населения всех стран [2], а ее наличие может значительно ухудшать качество жизни за счет боли и развития функциональных нарушений [3], структура ее у онкологических пациентов не изучена. В то же время эта проблема привлекает все большее внимание, что связано с растущим числом сообщений о скелетно-мышечных осложнениях противоопухолевой терапии.

В частности, химиотерапия может ассоциироваться с развитием постхимиотерапевтических артритов/артралгий, остеонекрозов, остеопороза [4, 5] и острого таксан-индуцированного болевого синдрома [6].

Терапия ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием скелетно-мышечных иммуноопосредованных нежелательных явлений, в числе которых могут быть артралгии, миалгии, иммуноопосредованный артрит, миоцит, а также синдром, подобный ревматической полимиалгии [7].

Гормонотерапия рака молочной железы (РМЖ) тесно ассоциирована с развитием остеопороза, а при применении ингибиторов ароматазы в 20–73 % случаев сопровождается развитием артралгий [8].

Основное представление о большинстве из перечисленных патологий было получено при описании скелетно-мышечных нежелательных явлений в рандомизированных клинических исследованиях и на основе спорадических случаев развития ревматических заболеваний у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, что имеет свои ограничения. В результате чего получить представление о месте скелетно-мышечных осложнений противоопухолевой терапии в структуре СМП у онкологических пациентов, а также о клинической характеристике этих состояний на основании литературных данных невозможно.

**Целью** данного исследования явилось изучение структуры СМП у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии по поводу злокачественного новообразования.

### Материалы и методы

Ревматологом была обследована выборка из 140 пациентов, проходящих лечение в дневном стационаре отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ имени П.А. Герцена во временном периоде в 6 мес. Все пациенты были старше 18 лет (средний возраст  $55,4 \pm 13,0$  лет; 46 (33 %) мужчин) и имели верифицированный диагноз злокачественного новообразования одной из 20 локализаций, чаще всего — молочной железы ( $n = 44$ ; 31,4 %), и получали различную противоопухолевую терапию (табл. 1).

У всех пациентов собирались жалобы на наличие боли, скованности, деформации и деформации суставов (включая припухание), в том числе в анамнезе, оценивалась характеристика болевого синдрома. Также проводился ревматологический осмотр, заключающийся в оценке наличия болезненных и припухших суставов, болезненных энтезисов, сухожилий, мышц (включая триггерные точки).

Для оценки выраженности болевого синдрома была использована стандартная визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли, представляющая из себя отрезок длиной в 10 см, начало которого соответствует отсутствию болевого ощущения, а конечная точка — нестерпимой боли. Пациентам предлагалось сделать на шкале отметку, соответствующую их восприятию боли. Результаты были измерены сантиметровой линейкой и округлены до целого значения.

**Таблица 1. Локализация опухоли и типы противоопухолевой терапии (n = 140)**

Локализация опухоли	n (%)
Молочная железа	44 (31,4)
Кишечник (все отделы)	18 (12,9)
Яичники	13 (9,3)
Желудок	11 (7,9)
Легкие	9 (6,4)
Матка (включая шейку матки и эндометрий)	6 (4,3)
Предстательная железа	6 (4,3)
Мочевой пузырь	5 (3,6)
Меланома	4 (2,9)
Ротоглотка	3 (2,1)
Опухоль невыясненной первичной локализации	3 (2,1)
Кость	3 (2,1)
Мышцы	3 (2,1)
Печень	2 (1,4)
Надпочечники	2 (1,4)
Почки	2 (1,4)
Забрюшинное пространство	2 (1,4)
Поджелудочная железа	2 (1,4)
Слюнная железа	1 (0,7)
Яичко	1 (0,7)
<b>Противоопухолевая терапия</b>	
<b>Химиотерапия</b>	<b>123 (87,9)</b>
Ингибиторы микротрубочек (таксаны)	53 (37,9)
Алкилирующие агенты	77 (55)
Антибактериальные препараты	28 (20)
Антиметаболиты	49 (35)
Другие противоопухолевые препараты	22 (15,7)
<b>Таргетная терапия</b>	<b>18 (12,9)</b>
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (цетуксимаб)	2 (1,4)
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (трастузумаб, пертузумаб)	8 (5,7)
Ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, афлиберцепт)	8 (5,7)
<b>Иммунотерапия</b>	<b>14 (10)</b>
Ингибиторы PD-1	7 (5)
Ингибиторы PDL-1	7 (5)
<b>Препараты, ингибирующие действия половых гормонов</b>	<b>12 (8,5)</b>
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	7 (5)
Ингибиторы ароматазы	3 (2,1)
Антиандрогены	3 (2,1)
Антиэстрогены	1 (0,7)

Для установления причины СМП анализировались данные лабораторно-инструментального обследования, проведенных в зависимости от индивидуальных показаний и согласия пациента: позитронно-эмиссионной томографии/ компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, остеосцинтиграфии, компьютерной томографии, рентгенологического обследования, ультразвукового обследования (включая пораженные суставы), патоморфологического исследования, общего анализа крови, скорости оседания эритроцитов, биохимического анализа крови, включая данные уровня мочевой кислоты, иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, иммунологический анализ сыворотки крови с определением антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, С-реактивного белка. Также анализировались данные консультаций узких специалистов (неврологов, эндокринологов). Наблюдение за пациентами проводилось до окончания текущего курса противоопухолевой терапии.

При наличии данных о метастазировании или непосредственном прорастании опухоли в скелетные мышцы, кости, а также в прилежащие структуры и совпадении локализации болевого синдрома с этим поражением, а также уменьшении скелетно-мышечных проявлений при успешном противоопухолевом лечении, СМП принималась как ассоциированная с неоплазией.

При наличии скелетно-мышечных проявлений, дебютировавших до проведения противоопухолевой терапии и обусловленной опосредованным влиянием опухоли, в том числе с типичными клиническими проявлениями, уменьшающимися при успешном противоопухолевом лечении, СМП принималась как паранеопластическая.

При наличии данных о возникновении/обострении СМП после начала/возобновления лекарственной противоопухолевой терапии для установления степени достоверности причинно-следственной взаимосвязи развития СМП с проводимой терапией (определенная, вероятная, возможная или сомнительная) применялся алгоритм Наранжо [9]. СМП с определенной, вероятной и возможной степенями взаимосвязи развития с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией принималась как ассоциированная с лекарственной противоопухолевой терапией.

СМП с сомнительной причинно-следственной взаимосвязью согласно алгоритму Наранжо, а также развившаяся до развития противоопухолевой терапии и не имеющая связи с непосредственным или опосредованным наличием опухоли в организме пациента, принимались нами как идиопатическая. Диагноз дифференцированной ревматической патологии устанавливался в соответствии с действующими валидными диагностическими или классификационными критериями соответствующего заболевания.

Выявляемая СМП ранжировалась по степени тяжести согласно классификатору нежелательных явлений СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 (опубликован в 2017 г.) [10].

Анализ данных заключался в выделении и описании основных клинических форм СМП. Статистическая обработка данных включала в себя описание количественных переменных при помощи медианы с указанием нижнего и верхнего квартиля; качественных переменных — с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак 95 % доверительного интервала (ДИ) по методу Уилсона; использования точного критерия Фишера, V-Крамера и отношение шансов с указанием 95 % ДИ.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 10 от 03.06.2021). Все больные заполнили информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты исследования

У 113 (81 %; 95 % ДИ: 73–86 %) из 140 обследованных пациентов в период противоопухолевого лечения имелись различные скелетно-мышечные проявления, которые включали в себя боли в суставах — у 83 (59,3 %) пациентов, у 14 (10 %) — боли в мышцах, у 14 (10 %) — боли в костях, у 7 (5 %) — скованность в суставах более 30 мин. по утрам, у 19 (13,6 %) — припухание в области суставов. Кроме того, в процессе терапии у 38 (27 %) пациентов отмечалась боль в спине, которая в двух случаях носила воспалительный характер.

Локализовались скелетно-мышечные проявления чаще всего в области коленных (n = 61; 54 %), голеностопных (n = 43; 38 %), плечевых (n = 36; 32 %) суставов и поясничного отдела позвоночника (n = 38; 34 %).

У части пациентов СМП носила транзиторный характер и непосредственно на момент осмотра ревматологом ее проявления присутствовали только у 71 (50,7 %) пациента, и были представлены припуханием суставов (n = 19; 13,5 %), болезненностью суставов (n = 41; 29,3 %), энтезитом (n = 34; 24,3 %) и тендинитом (n = 29; 20,7 %). Также в одном случае деформация пальцев кистей соответствовала проявлениям гипертрофической остеоартропатии.

**Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с проводимой противоопухолевой терапией.** У 55 (39,3 %; 95 % ДИ: 32–48 %) обследованных пациентов была выявлена СМП, ассоциированная с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией. Скелетно-мышечные проявления у этих пациентов включали в себя артралгии, миалгии, оссалгии и скованность в суставах, которые у части пациентов носили транзиторный характер. Степень достоверности причинно-следственной взаимосвязи между дебютом СМП и противоопухолевой терапией при применении алгоритма Наранжо определялась у 34 из них как достоверная, у 7 — как вероятная, у 14 — как возможная.

**Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с химиотерапией.** Из 123 пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, у 37 (30,1 %; 95 % ДИ: 22,7–38,7 %) мы обнаружили скелетно-мышечные проявления, которые можно было связать с проводимой терапией.

**Острый таксан-индуцированный болевой синдром.** Чаще всего мы наблюдали феномен острого таксан-индуцированного болевого синдрома, который диагностировался у 24 (45 %; 95 % ДИ: 33–59 %) из 53 пациентов, получающих препараты из группы таксанов. Так он развился у 20 (56 %; 95 % ДИ: 39–72 %) из 36 пациентов, получающий терапию паклитак-

селем; у 4 (24 %; 95 % ДИ 3–43 %) из 17 пациентов, получающих терапию доцетакселом, и ни у одного из двух пациентов, получающих терапию nab-паклитакселом. При этом наиболее тесно с развитием острого таксан-индуцированного болевого синдрома было связано применение паклитаксела: шанс его развития у этих пациентов был в 4,1 раза выше (95 % ДИ: 1,11–14,9), чем у тех, кто получал терапию доцетакселом и nab-паклитакселом ( $p = 0,025$ ;  $V = 0,300$ ).

Во всех случаях острый таксан-индуцированный болевой синдром отличался острым началом в первые дни после каждой инфузии препарата и дальнейшим постепенным регрессом симптомов. Длительность острого таксан-индуцированного болевого синдрома отличалась стабильностью у каждого отдельного больного, с медианой 3 [2,5; 3,5] дня, при этом минимальная продолжительность болевого эпизода длилась одни сутки, максимальная — 8 сут.

У большинства таких пациентов боль была симметричной и локализовалась в нижних конечностях: у 16 (67 %) пациентов в области коленных суставов, у 14 (58 %) — в области голеней и у 10 (42 %) — в области бедер и тазобедренных суставов. У 3 (13 %) пациентов отмечалась диффузная боль во всем теле. Пациенты характеризовали боль следующим образом: 12 (50 %) пациентов отмечали, что она беспокоила в большей степени в покое и по ночам и уменьшалась при умеренной физической нагрузке, у 9 (38 %) — боль была постоянной, у 3 (13 %) — только при нагрузке.

Несмотря на то, что острый таксан-индуцированный болевой синдром является транзиторным состоянием, у многих пациентов боль достигала выраженной интенсивности (медиана ВАШ боли была 7 [5; 8] см) и приводила к нарушению сна и бытовой деятельности. Как результат, у 9 (38 %) пациентов тяжесть патологии была оценена на 3 степень согласно градации СТСАЕ v5.0 у 13 (54 %) — на 2 степень и только у 2 (8 %) — на 1.

**Постхимиотерапевтический артрит/артралгия.** Также были выявлены 13 (10,5 %; 95 % ДИ: 6,3–17,3 %) пациентов, у которых мы наблюдали развитие патологии суставов и периартикулярных тканей, связанные с проводимой химиотерапией. В том числе у 4 (5,6 %; 95 % ДИ: 3–17,9 %) из 53 пациентов, находящихся на терапии препаратами из группы таксанов, алкилирующих агентов — у 7 (7,7 %; 95 % ДИ: 4,5–17,6 %) из 77 пациентов, антибактериальных препаратов — у 4 (14,3 %; 95 % ДИ: 6,8–39,3 %) из 22 пациентов, антимаболических — у 4 (8,2 %; 95 % ДИ: 2,8–19,9 %) из

49 пациентов, других препаратов — у 6 (27 %; 95 % ДИ: 13–48,5 %) из 22 пациентов.

Стоит отметить, что выделение отдельных препаратов, провоцирующих поражение суставов, у большинства пациентов было затруднительно, в связи с большой долей комбинированной терапии. Так, например, мы выявили, что артрит/артралгии, ассоциированные с химиотерапией, развились у 30 % (95 % ДИ: 10,6–60,8 %) пациентов, получающих лечение по схеме FOLFIRI (фолиевая кислота + фторурацил + иринотекан). При этом артропатию можно было связать как с отдельными компонентами противоопухолевого лечения, так и их комбинацией.

Объективные скелетно-мышечные проявления у таких пациентов заключались в наличии болезненных ( $n = 6$ ; 46 %), припухших ( $n = 4$ ; 31 %) суставов, признаков тендинита ( $n = 4$ ; 31 %) и энтезита ( $n = 7$ ; 54 %), кроме того, 2 (15 %) пациента испытывали длительную утреннюю скованность в суставах. Практически у всех этих пациентов отмечалось прогрессирование СМП по ходу лечения и уменьшение проявлений после его окончания. Их выраженность была умеренной: у 7 пациентов она достигала 1 степени тяжести согласно СТСАЕ v5.0, у 6 — 2 степени тяжести. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 3 [3; 6] см.

**Иммуноопосредованные скелетно-мышечные осложнения.** Иммуноопосредованные скелетно-мышечные осложнения на фоне терапии ингибиторами контрольных точек мы определили у 6 (43 %; 95 % ДИ: 21–67 %) из 14 пациентов, получавших препараты этой группы. В том числе у 2 (29 %) из 7 пациентов, получающих ингибиторы PD-1, и у 4 (57 %) из 7 пациентов, получающих ингибиторы PDL-1. У двух пациентов после первых инфузий препарата (ниволумаб и атезолизумаб) развились транзиторные синовит, теносиновит и симметричные артралгии мелких и крупных суставов. У одного пациента на фоне терапии ниволумабом развился периартрит коленных и голеностопных суставов. Еще у трех больных проведение иммунотерапии сопровождалось развитием полиартрита, который носил недифференцированный характер в двух случаях, и в одном случае фенотипически соответствовал ремитирующему серонегативному симметричному синовиту с отеком синдромом. Во всех случаях СМП была оценена на 2 степень тяжести по СТСАЕ v5.0 и не потребовала коррекции противоопухолевого лечения. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 5 [4,25; 6,5] см.

**Артропатия, ассоциированная с гормонотерапией.** В целом у 6 (50 %; 95 % ДИ 25–74 %) из 12 пациентов, получающих препара-

ты, подавляющие действие половых гормонов, мы наблюдали поражение суставов, связанное с проводимым лечением. При этом мы наблюдали ее у 4 (57 %) из 7 пациентов, получающих препараты аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и у 2 (67 %) из 3 пациентов, принимающих ингибиторы ароматазы.

Объективные скелетно-мышечные проявления у таких пациентов были представлены наличием болезненных ( $n = 3$ ; 50 %), припухших ( $n = 3$ ; 50 %) суставов, энтезитов ( $n = 3$ ; 50 %), тендинитов ( $n = 3$ ; 50 %) и длительной утренней скованностью в суставах ( $n = 2$ ; 33 %). При этом в одном случае был выявлен полиартрит. Чаще всего у этих пациентов были поражены коленные ( $n = 4$ ; 83 %), голеностопные ( $n = 3$ ; 67 %) суставы и кисти ( $n = 3$ ; 67 %). У половины этих пациентов мы установили 1 степень тяжести согласно СТСАЕ v5.0, у второй половины — 2 степени тяжести. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 4 [3; 6,5] см.

**Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с сопроводительным лечением.** У некоторых пациентов развитие СМП было связано с проведением сопроводительной терапии или медицинскими манипуляциями, и чаще ассоциировалось с применением препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, что проявлялось у 7 пациентов транзиторными симметричными оссалгиями и артралгиями, длительностью около суток, 2–3 степени тяжести согласно СТСАЕ v5.0.

**Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с неоплазией.** У 21 (15 %; 95 % ДИ: 10–22 %) из обследованных пациентов были выявлены скелетно-мышечные проявления, обусловленные неоплазией. В частности, у 13 (62 %) из 21 пациента с первичной опухолью кости или метастазированием в скелет присутствовали скелетно-мышечные боли. Характер болевого синдрома у этих пациентов был различным: в 6 случаях в соответствовал механическому ритму, в 4 случаях отмечались эпизодические боли, не связанные с нагрузкой, преимущественно в дневное время суток, в одном случае отмечались боли воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, и в двух — боли носили постоянный «изматывающий» характер с эпизодами «прострелов» по всему телу, не купировались нестероидными противовоспалительными препаратами и наркотическими анальгетиками, что является характерным для распространенного поражения костной ткани опухолью [11]. У остальных пациентов болевой синдром был связан с метастатическим поражением мышц, лимфатических узлов и нервных сплетений. Медиана

ВАШ боли у этих пациентов была 6 [2,5; 7] см. У 10 пациентов была установлена 2 степень тяжести согласно СТСАЕ v5.0, 3 степень — у 3 пациентов, 1 степень — у 8 пациентов.

**Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с паранеоплазией.** У 3 (15 %; 95 % ДИ: 0,5–6,4 %) пациентов была выявлена скелетно-мышечная патология, ассоциированная с паранеопластическим процессом. У двух пациентов скелетно-мышечные проявления были связаны с поражением надпочечников. В одном случае у пациента с гормон-продуцирующей опухолью надпочечника развился синовит голеностопных и коленных суставов. Во втором случае у пациента с метастазом в единственном надпочечнике развились скелетно-мышечные боли, связанные с синдромом Аддисона. Также мы диагностировали один случай гипертрофической остеоартропатии у пациента с раком легкого. У двух пациентов СМП соответствовала 1 степени тяжести, у одного — 2 степени согласно СТСАЕ v5.0.

В подавляющем большинстве случаев проведение противоопухолевой терапии приводило к уменьшению или купированию скелетно-мышечных проявлений, связанных с неоплазией или паранеоплазией.

**Скелетно-мышечная патология, не связанная с онкопатологией или ее лечением.** У 57 (40,7 %; 95 % ДИ: 33–49 %) пациентов мы выявили скелетно-мышечные проявления, которые не были связаны с проводимой противоопухолевой терапией, неоплазией или паранеоплазией. В большинстве случаев ( $n = 31$ ) это были периартикулярные проявления (энтезиты, тендиниты), неспецифическая боль в спине ( $n = 31$ ), а также остеоартрит ( $n = 12$ ) и ревматоидный артрит ( $n = 2$ ). У большинства пациентов скелетно-мышечные проявления были маловыраженными: медиана ВАШ боли у них составляла 3 [2; 3] см, а 3 степень тяжести была установлена только пациентке с нелеченым ревматоидным артритом, в то время как у большинства других пациентов была установлена 1–2 степени тяжести СМП. Идиопатическая СМП отличалась отсутствием динамики в период противоопухолевой терапии.

**Структура скелетно-мышечной патологии у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии злокачественных солидных новообразований.** На представленной диаграмме Венна (рис. 1) видно, что у большинства обследованных больных ( $n = 91$ ; 80,5 %) в период противоопухолевой терапии наблюдался только 1 тип СМП. Однако часть пациентов ( $n = 22$ ; 19,5 %) этот промежуток времени имела скелетно-мышечные проявления, обусловленные различными причинами.

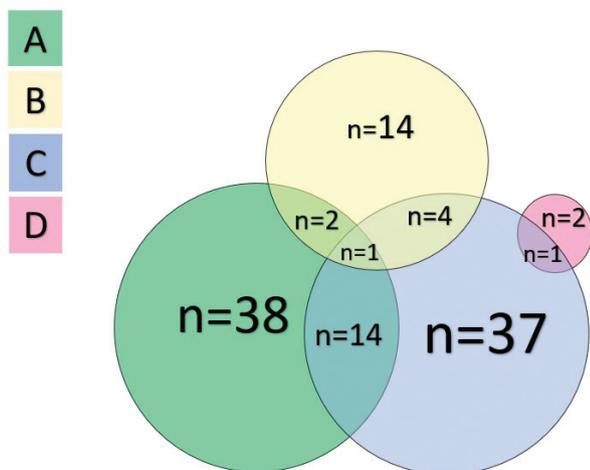


Рис. 1. Спектр скелетно-мышечной патологии в зависимости от ее этиологии у пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу злокачественного солидного новообразования (n = 113).

Примечания: А (зеленый) — пациенты со скелетно-мышечной патологией, ассоциированной с противоопухолевой терапией (n = 55); В (желтый) — пациенты с наличием неоплазии/паранеоплазии (n = 21); С (синий) — пациенты с идиопатической скелетно-мышечной патологией (n = 57); D (розовый) — пациенты с паранеопластической скелетно-мышечной патологией (n = 3)

Так, например, 1 пациентка на протяжении противоопухолевого лечения испытывала скелетно-мышечные боли, связанные с метастазированием РМЖ в позвоночник (постепенно купировавшиеся в процессе терапии), острый таксан-индуцированный болевой синдром после введения паклитаксела, а также развившиеся за годы до онкозаболевания и не изменившиеся в ходе противоопухолевой терапии, проявления остеоартрита коленных суставов.

Еще у 14 пациентов с идиопатической СМП (чаще всего остеоартрит и недифференцированные периартикулярные воспалительные изменения) в процессе терапии развивался острый таксан индуцированный болевой синдром (n = 10), болевой синдром, связанный с применением препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (n = 3) и транзиторные симметричные теносиновит, синовит и артралгии при применении иммунотерапии (n = 1). При этом у таких пациентов клинические проявления и локализация СМП, ассоциированной с противоопухолевой терапией, не соотносились с идиопатической.

Также 5 пациентов с идиопатической СМП (остеоартрит, миофасциальный болевой синдром) имели неопластические (n = 4) и паранеопластические (n = 1) проявления.

Еще 2 пациента с метастатическим поражением скелета столкнулись также с острым таксан-индуцированным болевым синдромом (n = 1) и артритом, ассоциированным с применением ингибитора артратазы (n = 1).

## Обсуждение

Целью данного пилотного исследования была актуализация проблемы СМП у онкологических больных. Проведенная нами работа позволила структурировать различные типы СМП у пациентов, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.

Важно подчеркнуть, что у 39,3 % (95 % ДИ: 32-48 %) из обследованных пациентов в процессе лечения развилась СМП, ассоциированная с проводимой терапией. У этих больных чаще всего возникали скелетно-мышечные осложнения химиотерапии. В то же время это одна из наименее изученных проблем: наибольшее внимание в научной литературе уделено иммуноопосредованным осложнениям терапии ингибиторами контрольных точек и скелетно-мышечным осложнениям гормонотерапии РМЖ, и только единичные работы посвящены СМП, связанной с химиотерапией. Кроме того, для большинства перечисленных состояний не определена четкая характеристика и отсутствуют общепринятые протоколы лечения. При этом, например, как в случае развития артралгий, ассоциированных с гормонотерапией РМЖ, СМП может привести к отказу пациента от проводимого противоопухолевого лечения [12].

Наше исследование имеет ограничения, связанные с небольшим размером выборки и рядом организационных и логистических особенностей лечения онкологических больных. Так среди обследованных нами больных оказалось мало получающих таблетированные противоопухолевые препараты, что связано с особенностями их назначения (вне дневного стационара). В частности, большинство пациенток с РМЖ — наиболее распространенным видом рака, после проведения адъювантной и неoadъювантной химиотерапии получают таблетированную эстроген-депривационную терапию, которая, в свою очередь, ассоциируется с высокой частотой развития болей в суставах и системного остеопороза.

Также мы не встретили в нашей выборке случаев патологических переломов и остеонекрозов, что бывает при длительной лекарственной противоопухолевой терапии, в том числе препаратами, ингибирующими действие половых гормонов, глюкокортикоидами, антимаболитами и алкилирующими агентами, а также у пациентов, перенесших лучевую терапию.

## Заключение

Таким образом, СМП у онкологических пациентов гетерогенна и представляет собой отдельную недостаточно изученную проблему. Это

диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение клинических форм различных типов СМП, особенностей их течения, влияния на исходы противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов. Кроме того, необходима разработка эффективных методов лечения изучаемых состояний, что возможно только при совместной работе онкологов и ревматологов.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

#### Финансирование

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3. Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Колтакова А.Д. — участие в разработке дизайна исследования, набор пациентов, обработка и интерпретация полученных результатов, написание статьи;

Лила А.М. — участие в разработке дизайна исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение окончательной версии статьи;

Феденко А.А. — участие в разработке дизайна исследования, утверждение окончательной версии статьи.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и др. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Москва. 2019:170 [Shapoval IN, Nikitina SY, Ageeva LI, Federal State Statistics Service (Rosstat). Health Care in Russia 2019. Statistical collection. Moscow. 2019:170 (In Russ.)].
- Cieza A, Causey K, Kamenov K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006–2017. doi:10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
- Picavet HS, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):723-729. doi:10.1136/ard.2003.010769.
- Wustrack R, Rao SS, Morris CD. Musculoskeletal effects of cancer and cancer treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(16):e716–e728. doi:10.5435/JAOS-D-18-00491.
- Almoallim H, Abdulaziz S, Fallatah E, et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with post-chemotherapy arthritis: a retrospective case series report. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:111–116. doi:10.2147/OARRR.S134816.
- Fernandes R, Mazzarello S, Hutton B, et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer—a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3633–3650. doi:10.1007/s00520-016-3256-5.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751–1763. doi:10.1002/acr.23177.
- Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, et al. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1673–1686. doi:10.1007/s00520-017-3613-z.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45. doi:10.1038/clpt.1981.154.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017;155. Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1–18. doi:10.1016/s0304-3959(96)03267-8.
- Chim K, Xie SX, Stricker CT, et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013;13:401. doi:10.1186/1471-2407-13-401.

Поступила в редакцию 20.12.2022

Прошла рецензирование 06.03.2023

Принята в печать 20.04.2023

A.D. Koltakova<sup>1</sup>, A.M. Lila<sup>1,2</sup>, A.A. Fedenko<sup>3</sup>

#### Spectrum of musculoskeletal manifestations in cancer patients

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Aim.** To investigate the structure of musculoskeletal disorders (MDs) in patients undergoing anticancer drug therapy.

**Materials and methods.** 140 cancer patients (mean age 55.4 ± 13.0 years), receiving anticancer drug therapy, were examined for the presence of MDs. The identified MDs were classified and described depending on their etiology.

**Results.** Various musculoskeletal manifestations were present in 113 (81 %; 95 % CI: 73-86 %) patients, including joint pain in 83 (59.3 %) patients, muscle pain in 14 (10 %), bone pain in 14 (10 %), morning stiffness in joints lasting more than 30 minutes in 7 (5 %) patients, joint swelling in 19 (13.6 %) patients, and back pain in 38 (27 %) patients. In 55 (39.3 %; 95 % CI: 32-48 %) of the examined patients, MDs was associated with the ongoing anticancer drug therapy, including acute taxane-induced pain syndrome in 24 patients, post-chemotherapy arthritis/arthralgia in 13 patients, musculoskeletal immune-related adverse events of checkpoint inhibitor

therapy in 6 patients, arthropathy associated with sex hormone suppression in 6 patients. In 24 (17.1 %, 95 % CI: 12–24 %) of the examined patients, MDs was related to neoplastic (n = 21) or paraneoplastic processes (n = 3), while 57 (40.7 %, 95 % CI: 33–49 %) patients had MDs unrelated to ongoing anticancer therapy, neoplasia, or paraneoplasia.

**Conclusion.** MDs in cancer patients is heterogeneous and represents a separate and understudied problem. Therefore, the additional research is required to study the clinical forms of various types of MDs, their course, the impact on the outcomes

of anticancer therapy, and the quality of life of patients. In addition, the development of effective guidelines for treating these conditions is necessary, which is only possible through the joint work of oncologists and rheumatologists.

**Keywords:** oncology; musculoskeletal disorders; immunotherapy; hormonotherapy; chemotherapy; rheumatic disorders

**For citation:** Koltakova AD, Lila AM, Fedenko AA. Spectrum of musculoskeletal manifestations in cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):508–515. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-508-515

### Сведения об авторах

*Колтакова Анастасия Дмитриевна*, врач ревматолог, мл. науч. сотр. лаборатории «Системного склероза» ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; eLibrary SPIN-код: 1822-2475, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>, [Koltakova.a.d@gmail.com](mailto:Koltakova.a.d@gmail.com).

*Лила Александр Михайлович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1; eLibrary SPIN-код 7287-8555, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>.

*Феденко Александр Александрович*, д-р мед. наук, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3; eLibrary SPIN-код 9847-7668, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.

*Koltakova Anastasia Dmitrievna*, MD, Rheumatologist, Junior Researcher, Laboratory of Systemic Sclerosis», V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia, email: [koltakova.a.d@gmail.com](mailto:koltakova.a.d@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>; eLibrary SPIN-code: 1822-2475.

*Lila Aleksandr Mikhaylovich*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Director of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, bld. 1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; eLibrary SPIN-code: 7287-8555.

*Fedenko Aleksandr Alexandrovich*, DSc (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Treatment, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, eLibrary SPIN-code: 9847-7668.



Г.Г. Прохоров<sup>1</sup>, И.А. Буровик<sup>1</sup>, А.К. Носов<sup>1</sup>, Д.Г. Прохоров<sup>2</sup>, Н.А. Щекутеев<sup>1</sup>

## Технология пункционной стереотаксической криоабляции опухолей почки

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

<sup>2</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Введение.** Для пациентов коморбидного статуса минимально инвазивные вмешательства снижают риск операции. Представлены результаты разработки методики стереотаксической криоабляции с целью повышения безопасности и радикальности процедуры.

**Материалы и методы.** Криоабляция выполнена 56 больным с гистологически подтвержденным диагнозом почечноклеточного рака у 65,5 % пациентов (у 10,4 % был хромобластный вариант опухоли, у остальных — онкоцитомы). Локальный рецидив выявлен у четырех пациентов с исходными размерами опухоли более 25 см<sup>3</sup>, которым для полной девитализации опухоли потребовалась повторная криоабляция. Использовали Российские миниинвазивные криохирургические системы «МКС» с жидким азотом, набором специальных инструментов и многоразовых криозондов с диаметром иглы от 1,5 мм до 3,0 мм. При планировании процедуры на трехмерную КТ-картину опухоли накладывали проекции контуров ледяных сфер разных криозондов, моделируя полный охват опухоли общей ледяной сферой с захватом не менее 3 мм тканей почки и до 10 мм паранефральной клетчатки. В КТ-кабинете или операционной использовали два варианта навигации: свободный или робототехнический с навигационной КТ-приставкой. В поясничной области в зоне хирургических доступов определяли один или несколько узких секторов — директрис, каждая из которых ограничивала направление для введения инструментов и криозондов. Угол и глубина каждой директрисы зависели от локализации опухоли. Пункционные доступы внутри директрисы при свободном доступе имели штыкообразные смещения. После контроля позиции криозондов проводили два цикла охлаждения с пассивным оттаиванием, прямой термометрией, автоматическим удержанием экспозиции и визуальной оценкой полноты оледенения опухоли.

**Результаты.** Пациенты легко переносили процедуру. После применения криозондов

диаметром 3 мм, гематома в паранефральной клетчатке не превышала 150 мл и не требовала дополнительного вмешательства. Через 3 мес. после процедуры выявлен рецидив у четырех пациентов с исходным размером опухоли более 5 см в максимальном измерении и объемом, превышающем 30 см<sup>3</sup>. Пациентам с рецидивом выполнена повторная криоабляция с полной девитализацией опухоли, благодаря точной навигации, высокой мощности современной миниинвазивной криогенной аппаратуры и дополнительной подготовке специалистов разного профиля.

**Вывод.** Предлагаемая технология обеспечивает безопасность и эффективность процедуры пункционной криоабляции опухолей почки. Выполнение пункционной стереотаксической криоабляции требует специального технического обеспечения средствами навигации и современной миниинвазивной криогенной аппаратурой, формирования коллектива высокопрофессиональных специалистов.

**Ключевые слова:** рак почки; криохирургия; навигация; криоабляция

**Для цитирования:** Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Щекутеев Н.А. Технология пункционной стереотаксической криоабляции опухолей почки. Вопросы онкологии. 2023;69(3):516–522. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-516-522

### Актуальность

Рак почки (РП) занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей и составляет 3,84 % среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) населения России [1].

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения локализованного и местнораспространенного РП. У отдельных коморбидных пациентов, имеющих высокий риск оперативного вмешательства с небольшими опухолями почек (категория T1a), допустимо применение локальных аблативных методов лечения — радиочастотной абляции и криодеструкции [2, 3].

Криодеструкция при РП изначально использовалась для лечения метастатических поражений костей и лёгких [4]. После получения обнадеживающих результатов ряда экспериментальных работ, криодеструкция была внедрена в практику для лечения опухолей почек [5] и вошла в клинические рекомендации мировых онкологических сообществ как альтернатива хирургическому лечению [6, 7].

В настоящее время при малоинвазивных операциях используются лапароскопические и пункционные доступы с применением криозондов. Показания к криоабляции определяется клиническими аспектами. Современные отечественные клинические рекомендации по лечению РП предусматривают криодеструкцию у пациентов с почечноклеточным раком стадии cT1aN0M0, старше 75 лет и/или имеющих тяжелые сопутствующие или конкурирующие заболевания, обуславливающие ожидаемую продолжительность жизни < 5 лет, и/или ассоциированные с высоким операционным риском. Целью применения аблативных методик является достижение длительного локального контроля над опухолью, избежав выполнения хирургического вмешательства и ассоциированных с ним рисков осложнений и смерти [6, 7].

Технология выполнения самой процедуры криоабляции зависит от мощности применяемого оборудования и технических возможностей мониторинга операции. Криогенные системы с высоким давлением аргона и одноразовыми криозондами утрачивают популярность из-за недостаточной хладопроизводительности и высокой стоимости расходных материалов. Современные миниинвазивные системы на основе жидкого азота имеют более высокую мощность и при адекватном применении потенциально могут обеспечить нужные онкологические результаты [8, 9, 10, 11, 12] с минимальной травмой для пациента [13, 14], успешно конкурируя с другими аблативными методами [16].

Цель исследования включала разработку и детализацию методики стереотаксической криоабляции для повышения безопасности и радикальности выполняемой процедуры в условиях применения современного оборудования.

Объектом для анализа послужили материалы отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова после выполнения пункционной стереотаксической криоабляции опухоли почки 56 больным с гистологически подтвержденным диагнозом почечноклеточного рака у 65,5 % пациентов (у 10,4 % установлен хромофобный вариант опухоли, у остальных — онкоцитомы). Единственная почка была у трех больных. Длительность послеоперационного наблюдения составила 1 год.

Для криоабляции использовали Российские миниинвазивные криохирургические системы «МКС» с жидким азотом, набором специальных инструментов и многоразовых криозондов с диаметром иглы от 1,5 мм до 3,0 мм. Инструменты стерилизовали в специальной кассете (рис. 1).

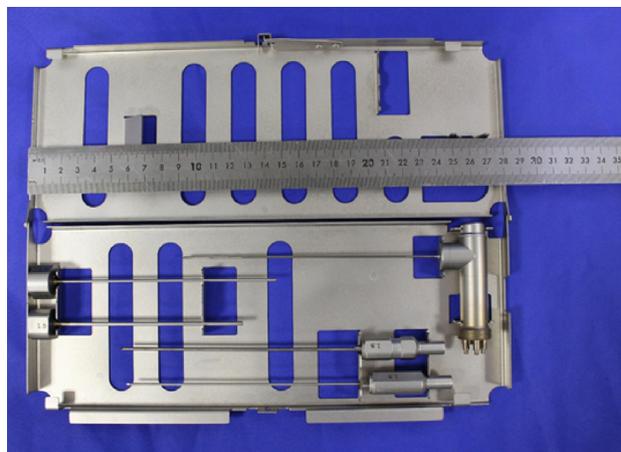


Рис. 1. Стандартный набор инструментов МКС для выполнения пункционной криоабляции опухолей почки в кассете для стерилизации. Кассета открыта. Сверху вниз: криозонд, два интродьюсера, два пилотных стилета

Выбор способа лечения на онкологическом консилиуме склонялся в пользу криоабляции в случаях небольшого новообразования (как правило, до 4 см в диаметре), при его ясной визуализации и четких контурах без прилегания к аорте или стенке кишки.

Ключевым условием возможного успеха операции является точная навигация и адекватная установка криозондов, которая обеспечит полный охват опухоли ледяной сферой. Размеры ледяных эллипсов, которые формируются вокруг криокамеры в концевой части криозондов, известны из заявленных производителем технических характеристик. Тем не менее, каждый участник процедуры на этапе освоения нового метода получал пространственное представление о динамике ледяных сфер и их форме при работе криозондов разных размеров и при различных вариантах их взаимного расположения, работая с оборудованием на имитационных прозрачных средах. Метод компьютерно-томографической (КТ) навигации использовали в 51 случае, ультразвуковую навигацию — у пяти пациентов. Вне зависимости от метода навигации применяли наркоз (49 наблюдений) или местную анестезию у 7 больных.

**Методика криоабляции с КТ-навигацией.** После оценки клинической ситуации и результатов КТ с контрастом, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) начинали стерео-планирование. При этом на объемную фигуру опухоли накладывали

проекции ледяных сфер разных криозондов, рассчитывая на полное вовлечение опухоли в общую ледяную сферу с захватом не менее 3–5 мм тканей почки и до 10 мм паранефральной клетчатки. В сложных ситуациях приоритет отдавали принципу радикальности за счет расширения зоны криодеструкции в паранефральной клетчатке, либо в паренхиме почки. Геометрические контуры директрисы проецировали на кожу, где прогнозировали точки проколов кожи и линии доступов. Затем определяли необходимость точечного температурного контроля критически опасных зон, способ визуализации инструментов на этапе навигации и способы мониторинга самой процедуры абляции.

Выбор способа навигации между свободным и робототехническим носил случайный характер и зависел от загруженности кабинета КТ рутинными исследованиями. Свободный режим навигации был более привычным для участников процедуры и, как правило, занимал меньше времени, но сопровождался большей лучевой нагрузкой.

Операцию выполняли в условиях краткосрочного стационара, в операционной или в кабинете КТ под наркозом или местной анестезией в положении больного на спине или на боку. Выполняли контрольное сканирование и «примеряли» план операции к реальной ситуации, уточняя число и размеры криозондов, их взаимное расположение. Далее выбирали вариант навигации: метод свободной руки и робототехнический. В последнем варианте в программу роботизированной навигационной приставки к аппарату КТ вводили контуры опухоли, указывали безопасную директрису (рис. 2).

После команды на исполнение робот устанавливал манипулятор в нужную позицию с закрепленным в нем пилотным стилетом и интродьюсером. Хирургу оставалось только погрузить стилет в ткани пациента на нужную глубину (рис. 3).

При навигации свободным методом хирург поэтапно продвигал стилет с надетым на него интродьюсером в нужную позицию (рис. 4), контролируя свои действия с помощью флюороскопической приставки к аппарату КТ. Манипуляции ограничивали зоной безопасных доступов, линии доступов имели штыкообразные смещения, оставаясь в границах заданной директрисы. Приходилось учитывать изменения положения тела и индивидуальные анатомические особенности пациента, пространственные ограничения работы в апертуре гентри.

При опухолях размером более 4 см устанавливали три-четыре стилета диаметром 3,0 мм, которые располагали на расстоянии до 10 мм под углом друг к другу, образуя равносторон-



Рис. 2. Этап программирования роботизированной навигационной приставки при установке двух криозондов в опухоль почки



Рис. 3. Этап введения хирургом стилета, установленного в манипуляторе роботизированной приставки

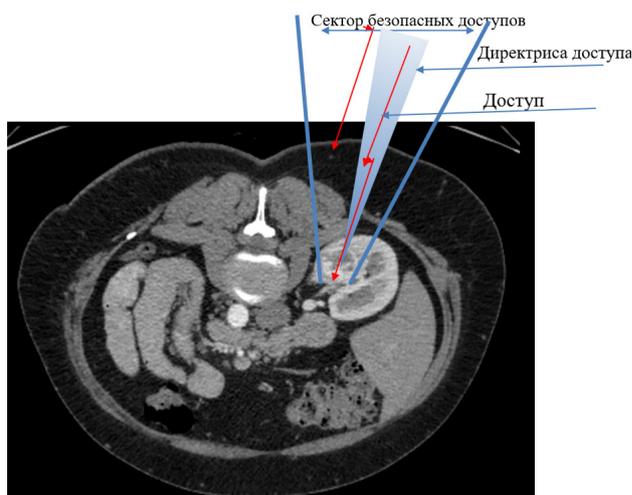


Рис. 4. Схема планирования и выполнения свободного функционального доступа к опухоли почки для выполнения криоабляции. Пояснения в тексте

ную усеченную пирамиду с вершиной, обращенной к опухоли.

После контрольного сканирования стилеты извлекали и в интродьюсеры вводили криозонды, затем устанавливали в критические точки игольчатые термодатчики и начинали охлаждение криозондов. Аппарат МКС в течение одной-

двух мин снижал температуру кризондов до  $-180$ – $-190$  °С и автоматически удерживал ее в заданном оператором диапазоне. Полное оледенение опухоли завершалось через 5 мин, после чего система удерживала экспозицию еще в течение не менее 5 мин и затем прекращала активное охлаждение для оттаивания ледяной сферы. Период пассивного отогрева до уровня  $-5$  °С продолжался от 10 до 15 мин в зависимости от объема опухоли, после чего аппарат переводили в режим повторного охлаждения при тех же временных и температурных параметрах, постоянно регистрируя показатели температуры и периодически — границы оледенения. После окончательного оттаивания кризонды и интродьюсеры извлекали, на места проколов кожи накладывали наклейки, пациентов возвращали в палату.

#### **Методика криоабляции с УЗ-навигацией.**

Принцип подбора и подготовки пациентов, стереотаксическое планирование процедуры совпадают с этапами КТ-выполнения операции. Техническая простота методики и отсутствие лучевой нагрузки составляют основные преимущества ультразвуковой навигации. Вместе с тем непрерывно изменяющаяся на экране монитора картина ставит оператора в более сложные условия и позволяет использовать только свободный метод навигации. После точной установки инструмента необходимо удерживать его позицию до криофиксации в течение нескольких минут. Формирующийся ледяной шар экранирует глубже расположенные ткани, что затрудняет установку второго кризонда. Мониторинг формирования ледяного фронта требует динамичной работы, постоянной смены позиции ультразвукового датчика для исключения эффекта «виноградной грозди». Так специалисты называют обманчивый эффект, при котором отдельные не слившиеся между собой ледяные шары при плоскостном ультразвуковом сканировании могут давать сплошной контур затенения, имитируя полное оледенение опухоли. Наиболее близко к применению криоабляции стоят врачи, постоянно применяющие ультразвуковой контроль при выполнении биопсии и нефростомии.

#### **Результаты**

В первые сутки пациенты предъявляли жалобы на чувство дискомфорта в поясничной области в местах проколов кожи и получали ненаркотические анальгетики. Гематома в паранефральной клетчатке в наиболее травматичных случаях при использовании кризондов диаметром 3 мм достигала 100 мл, но это не осложняло течение послеоперационного периода и не

требовало активных действий. При использовании кризондов диаметром 1,5 мм гематомы едва угадывались и не имели клинической значимости.

Выделительная и секреторная функция почек после криоабляции не претерпевала существенных изменений. Выполнение процедуры у пациентов с единственной почкой также не имело негативных функциональных последствий.

Локальный рецидив через 3 мес. после процедуры выявлен у четырех пациентов. Во всех негативных случаях исходные размеры опухоли были свыше 5 см в максимальном измерении и их объем превышал 30 см<sup>3</sup>. Для полной девитализации опухоли пациентам потребовалась повторная криоабляция резидуальных очагов.

#### **Обсуждение**

Для хирургов-онкоурологов первоначальное освоение технологии пункционной криоабляции в условиях большой операционной из лапароскопического доступа с прямым визуальным контролем, с термометрией и интраоперационным ультразвуковым мониторингом не составило трудностей. Период практического освоения метода характеризовался излишним оптимизмом на этапе отбора пациентов при относительно больших опухолях, что стало причиной локальных рецидивов. Однако достаточный хирургический опыт, привлечение к работе специалистов отделения лучевой и интервенционной диагностики позволили врачам разработать технологию КТ-навигации и мониторинга, доводя ее до рутинной процедуры и расширяя показания к применению. В частности, криоабляцию выполняли в тех случаях, при которых опухоль проникала в чашечно-лоханочную систему почки. В послеоперационном периоде здесь отмечалась кратковременная макро- или микрогематурия, но функция почек существенно не снижалась. В одном наблюдении при проникновении кризонда в опухолевый тромб в просвете почечной вены и выполнении двух стандартных циклов охлаждения кровообращение в почке сохранилось. В другом случае плотный контакт ледяного шара со стенкой аорты и сглаживание его контура до прямолинейного при криоабляции опухоли нижнего полюса левой почки также не имел негативных последствий. В отдельных случаях выполняли паллиативную циторедуктивную криоабляцию опухоли размером более 5 см для повышения эффективности последующей иммунотерапии.

В четырех наблюдениях пациентам с исходной опухолью более 4 см по поводу местного рецидива через полгода после первой процедур была выполнена повторная криоабляция.

Для детальной оценки онкологических результатов применения пункционной криоабляции и сравнения ее результатов с традиционными, или иными новыми методами лечения больных, необходимо долгосрочное наблюдение за сравнимыми группами пациентов. Особенностью данной работы стало применение оборудования нового поколения, которое по своей хладопроизводительности существенно отличается от аргоновых систем, и привлечение к работе специалистов интервенционной терапии. Это позволило расширить показания к применению криоабляции, включить ее в комплексное лечение онкологических пациентов и проводить в дальнейшем рандомизированные исследования.

### Выводы

1. Предлагаемая технология навигации и мониторинга обеспечивает безопасность и эффективность прецизионной криоабляции опухолей почки.

2. Выполнение пункционной стереотаксической криоабляции требует специального технического обеспечения средствами навигации и современной миниинвазивной криогенной аппаратурой, формирования коллектива высокопрофессиональных специалистов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 2021:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova (Eds). M.: P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2021:252 (In Russ.)].
2. Piasentin A, Claps F, Silvestri T, et al. Trifecta achievement after percutaneous cryoablation of small renal masses: results from a multi-institutional collaboration. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(8):1041. doi:10.3390/medicina58081041.
3. Zargar H, Atwell TD, Cadeddu JA, et al. Cryoablation for small renal masses: selection criteria, complications, and functional and oncologic results. *Eur Urol*. 2016;69(1):116–28. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.027.
4. Marcove RC, Sadrieh J, Huvos AG, et al. Cryosurgery in the treatment of solitary or multiple bone metastases from renal cell carcinoma. *J Urol*. 1972 Oct;108(4):540–7. doi:10.1016/s0022-5347(17)60797-3.
5. Sindelar WF, Javadpour N, Bagley DH. Histological and ultrastructural changes in rat kidney after cryosurgery. *J Surg Oncol*. 1981;18(4):363–79. doi:10.1002/jso.2930180406.
6. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак паренхимы почки», год утверждения 2022. [Clinical Guidelines Catalog. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines «Renal Parenchymal Cancer», approved in 2022 (In Russ.)]. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_3).
7. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г., и др. Чрескожная ангиографически-ассистированная криоабляция почечно-клеточного рака под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии: возможности и потенциальные преимущества технологии. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(4):56–77 [Balakhnin PV, Shmelev AS, Shachinov EG, et al. Percutaneous angiographic-assisted cryoablation of renal cell carcinoma under the control of flat-detector computed tomography: possibilities and potential advantages of the technology. *Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2021;4(4):56–77 (In Russ.)].
8. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Амосов А.В. и др. Возможность использования местной анестезии при чрескожной криоабляции почечно-клеточного рака под УЗ-контролем. *Онкоурология*. 2018;14(2):27–32 [Glybochko PV, Alyaev YuG, Rapoport LM, Amosov AV, et al. Possibility of using local anesthesia for percutaneous cryoablation of renal cell carcinoma under ultrasound control. *Oncourology*, 2018;14(2):27–32 (In Russ.)].
9. Auer T, Heidegger I, Zordo T, et al. Fusion imaging of contrast-enhanced ultrasound with CT or MRI for kidney lesions. *In Vivo*. 2019;33(1):203–208. doi:10.21873/in-vivo.11460.
10. Abushamma F, Barqawi A, Al-Jabi SW. Global analysis of research trends on kidney function after nephron-sparing surgery: A bibliometric and visualised study. *Cancer Manag Res*. 2021;13:7479–7487. doi:10.2147/CMAR.S324284.
11. Breen DJ, King AJ, Patel N, et al. Image guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: three- and 5 year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Radiology*. 2018;289:554–561. doi:10.1148/radiol.2018180249.
12. Franco L. Cryosurgery for renal cancer. *Modern Cryosurgery for Cancer*. 2012;649–80. doi:10.1142/9789814329668\_0035.
13. Prokhorov GG, Gasanov MI, Klepikov VV, et al. A minimally invasive cryotherapeutic system. *Biomedical Engineering*. 2017;51(1):41–55.
14. Андреев Н.А., Васильев А.О., Морозова Н.В., и др. Многозондовая малоинвазивная криоабляция. *Высокотехнологическая медицина*. 2019;6(1):21–30 [Andreev NA, Vasiliev AO, Morozova NV, et al. Multiprobe minimally invasive cryoablation. *High-tech medicine*. 2019;6(1):21–30 (In Russ.)].
15. Gunn AJ, Joe WB, Salei A, et al. Percutaneous cryoablation of stage T1b renal cell carcinoma: safety, technical results, and clinical outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:970–978. doi:10.1007/s00270-019-02226-5.
16. Zhou W, Herwald SE, McCarthy C, et al. Radiofrequency ablation, cryoablation, and microwave ablation for t1a renal cell carcinoma: a comparative evaluation of therapeutic and renal function outcomes. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30:1035–1042. doi:10.1016/j.jvir.2018.12.013.

Поступила в редакцию 15.12.2022  
 Прошла рецензирование 14.02.2023  
 Принята в печать 16.04.2023

G.G. Prokhorov<sup>1</sup>, I.A. Burovik<sup>1</sup>, A.K. Nosov<sup>1</sup>,  
D.G. Prokhorov<sup>2</sup>, N.A. Schekuteev<sup>1</sup>

### Stereotactic percutaneous cryoablation for kidney tumor

<sup>1</sup>N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia,  
Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>A.M. Granov Russian research Center for Radiology  
and Surgical Technologies, Saint Petersburg,  
the Russian Federation

**Introduction.** For patients with comorbid status, minimally invasive interventions reduce the risk of surgery. The results of developing a technique for stereotactic cryoablation are presented with the aim of improving the safety and radicality of the procedure.

**Materials and methods.** Cryoablation was performed on 56 patients with histologically confirmed diagnosis of renal cell carcinoma in 65.5 % of patients (10.4 % had a chromophobe tumor variant, while the rest had oncocytomas). Local recurrence was detected in four patients with initial tumor sizes exceeding 25 cm<sup>3</sup>, requiring repeated cryoablation for complete tumor devitalization. Russian minimally invasive cryosurgical systems "MKS" with liquid nitrogen, a set of special tools, and reusable cryoprobes with needle diameters 1.5–3.0 mm were used.

During procedure planning, projections of the contours of ice spheres from different cryoprobes were superimposed on the 3D CT image of the tumor, simulating the complete coverage of the tumor with a single ice sphere, capturing at least 3 mm of renal tissue and up to 10 mm of perinephric fat. Two navigation options were used in the CT room and operating room: freehand or robotic-assisted with

a CT navigation attachment. In the lumbar region, within the surgical access zone, one or several narrow sectors (directrix) were determined, each of which delimited the direction for instrument and cryoprobe insertion. The angle and depth of each directrix depended on the tumor localization. Puncture accesses within the directrix had lance-like shifts during freehand access. After controlling the position of the cryoprobes, two cooling cycles were performed with passive thawing, direct thermometry, automatic exposure retention, and visual assessment of the completeness of tumor glaciation.

**Results.** The patients tolerated the procedure well. After the use of 3 mm cryoprobes, hematoma in the perinephric space did not exceed 150 ml and did not require additional intervention. At the 3-month follow-up, recurrence was detected in four patients with an initial tumor size greater than 5 cm in maximum dimension and their volume exceeded 30 cm<sup>3</sup>. Precise navigation, high-power modern minimally invasive cryogenic equipment, and additional training of specialists from various fields helped to achieve complete devitalization of the tumor in patients with recurrence after the repeat cryoablation was performed.

**Conclusion.** The proposed technology ensures the safety and effectiveness of percutaneous cryoablation of kidney tumors. Performing percutaneous stereotactic cryoablation requires special technical support with navigation tools and modern minimally invasive cryogenic equipment, as well as a highly skilled team of professionals.

**Keywords:** kidney cancer; cryosurgery; navigation; cryoablation

**For citation:** Prokhorov GG, Burovik IA, Nosov AK, Prokhorov DG, Schekuteev NA. Stereotactic percutaneous cryoablation for kidney tumor. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):516–522. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-516-522

### Сведения об авторах

*Проخورов Георгий Георгиевич*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научного отделения общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; +7(812)439-95-55, +7(921)882-03-09, SPIN 9166-4705, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2267-9961>.

*Буровик Илья Александрович*, канд. мед. наук, науч. сотр. научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; +7(812)439-95-55, +7(921)961-50-02, SPIN 1923-6457, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>.

*Носов Александр Константинович*, д-р мед. наук, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; +7(812)439-95-55, +7(921)916-38-58.

*Проخورов Денис Георгиевич*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, врач онколог, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; +7(812)439-95-55, +7(921)055-86-91, SPIN 5957-6715, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>.

*Щекутеев Никита Андреевич*, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 174644, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; +7(812)439-95-55, +7(921)582-98-25.

*Prokhorov Georgy Georgievich*, Dsc (Med.), Prof., Leading Researcher of the Research Division of General Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: [gprokhorov@mail.ru](mailto:gprokhorov@mail.ru), Tel.: +7(812)439-95-55, +7(921)882-03-09, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2267-9961>, SPIN 9166-4705.

*Burovik Ilya Aleksandrovich*, PhD (Med.), Researcher, the Research Division of Radiation Oncology and Diagnostic Radiology, Head of the Department of Diagnostic Radiology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, Tel.: +7(812)439-95-55, +7(921)961-50-02, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN 1923-6457.

*Nosov Alexander Konstantinovich*, DSc (Med.), Head of the Department of Urologic Surgical Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, Tel.: +7(812)439-95-55, +7(921)916-38-58, SPIN 9166-4705.

*Prokhorov Denis Georgievich*, MD, PhD (Med.), Senior Researcher, Research Division of Diagnostic and Interventional Radiology; Oncologist, Assoc. Prof., Department of Radiology, Surgery and Oncology, A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, Tel.: +7(812)439-95-55, +7(921)055-86-91, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>, SPIN 9166-4705.

*Schekuteev Nikita Andreevich*, PG Student, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, Tel.: +7(812)439-95-55, +7(921)582-98-25.



*A. Pramono<sup>1</sup>, Y. Widyastuti<sup>2</sup>, Sudadi<sup>2</sup>, Y. Soenarto<sup>3</sup>*

## Identifying Predictors of Cardiopulmonary Resuscitation Failure in Cancer Patients: An Expert Agreement Approach

<sup>1</sup>Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Centre for Bioethics and Medical Humanities, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

**Aim.** Cardiopulmonary resuscitation (CPR) for end-of-life and critically ill patients, specifically those with cancer in hospitals, often presents a dilemma between resuscitation and non-resuscitation decisions. This study aims to determine the predictors of failed resuscitation in cancer patients through expert consensus.

**Materials and Methods.** We collected predictor variables by reviewing 20 research journals that reported on cancer patients who had died and were not successfully resuscitated. Among these journals, only 11 articles mentioned variables related to resuscitation failure and death in cancer patients. To identify which predictors were most common in Indonesia, we asked five expert palliative anesthesiologists from a palliative care center in Indonesia to choose the predictors that were most relevant to resuscitation failure. To measure the expert agreement, we used the Fleiss' Kappa statistical method with SPSS software version 20.

**Results.** Based on the experts' agreement ( $k > 0.8$ ), we identified eight predictors of cardiopulmonary resuscitation failure in cancer patients that are expected to occur in Indonesia. These predictors are: AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), CPR for longer than 15 minutes, failure to recover heart rate after CPR for longer than 20 minutes, asystole on electrocardiogram (ECG), early coma, hepatic insufficiency, non-shockable heart rhythm, and pulseless electrical activity (PEA).

**Conclusion.** The identified predictors for cardiopulmonary resuscitation failure in cancer patients, based on expert consensus, are AIDS, CPR for longer than 15 minutes, failure to recover heart rate after CPR for longer than 20 minutes, asystole on electrocardiogram (ECG), early coma, hepatic insufficiency, non-shockable heart rhythm, and pulseless electrical activity (PEA).

**Keywords:** cancer patients, cardiopulmonary resuscitation, end-of-life, Fleiss Kappa method, predictor

**For citation:** Pramono A, Widyastuti Y, Sudadi, Soenarto Y. Identifying predictors of cardiopulmonary resuscitation failure in cancer patients: an expert agreement approach. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):523-537. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-523-537

### Introduction

The number of patients with cancer is increasing, with 19.3 million new cases worldwide. Data from the World Health Organization shows that there were an estimated 10 million cancer-related deaths in 2020, with breast cancer being the most commonly diagnosed type [1]. In Indonesia, the prevalence of cancer is quite high and ranks third in the world. The province of Yogyakarta has the highest prevalence, with a total of 4.1 cases per 1,000 population, and also has the highest incidence of breast cancer [2].

Cancer patients are at risk of imminent cardiac arrest. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) is one of the actions performed on critically ill patients. It involves applying repeated massage to the patient's chest and is used to treat cardiac arrest. However, resuscitation often creates a dilemma because it may be futile. In critical conditions, doctors often hesitate to make decisions because there are no guidelines that explain the end-of-life resuscitation of patients, and patients have autonomy not to attempt resuscitation [3].

In cancer patients who experience cardiac arrest, doctors and medical personnel often find it difficult to decide whether to attempt resuscitation or not. A systematic guideline is needed to determine whether resuscitation will be beneficial or futile. There are several patient conditions that result in resuscitation failure and death, including solid/endocrine tumors, hematological tumors, heart rhythm disturbances (such as asystole, PEA, SVT, VT, non-shockable cardiac rhythm), and respiratory failure [4]. Other factors include metastasis [5–6], heart failure, renal failure, liver insufficiency, myocardial infarction, sepsis [7], cerebrovascular disease [8], age over 60 years [9], AIDS, cardiac arrest in the

ICU, dementia, altered mental status, decreasing condition before arrest, history of stroke, septicaemia, static patients unable to care for themselves, referrals from nurses or other medical facilities, age over 70 years, comorbid disease [10], PAM (Pre-Arrest Morbidity Index) score (which consists of a homebound lifestyle, hypotension, mechanical ventilation, and coma) above 8 [3], use of vasoactive pre-arrest medication [11], CPR attempts lasting over 15 minutes, no recovery after 20 minutes CPR [12], and acid-base and electrolyte disturbances [13], including HCO<sub>3</sub> serum levels below 20 meq/l [14] and DC-Shock after more than 3 minutes of CPR with VT/VF [15].

Until now, there has been no research on predictor variables for resuscitation failure, which can be used as a guide for resuscitation failure, especially in Indonesia. Several studies have shown that the success rate of resuscitation is low in cancer patients who experience cardiac arrest, and patients resuscitated in the intensive care unit (ICU) have only a 2.2 % chance of success [5]. Other studies have suggested that the overall survival rate of resuscitated cancer patients is about 6.2 % [6]. Studies conducted in Taiwan on stage IV cancer patients in 2019 showed that 82.8 % of patients undergoing resuscitation failed [16]. Resuscitation failure in cancer patients can be caused by various factors, such as the terminal cancer condition or disease severity, whether the cancer is solid or haematological, and whether metastases are present or not [7]. Although the results of therapy vary, most doctors agree that the success rate is still low and further studies are needed. It is necessary to be more selective in choosing which patients still have hope of survival after resuscitation in order to increase the success rate [16].

In Indonesia, there is no predictor variable for resuscitation failure in cancer patients. Before looking for predictor variables in actual conditions in the field, we need to examine predictor variables based on expert agreement. This study aims to identify the variables of resuscitation failure or predictors for cancer mortality based on the agreement of anaesthesiologists who treat cancer patients at Indonesian palliative centres. Although not all experts support the same variable, there is a level of agreement noted for each variable. The higher the level of agreement (or reliability), the better the variables because many experts agree [9]. Therefore, the objective of this research is to determine the predictors of failed cancer resuscitation through expert agreement. The research results are expected to provide guidelines for further research using actual events in the clinical field. Predictors can also provide an overview of the results of resuscitation that can be used by medical staff in the field to determine whether resuscitation measures are ben-

eficial or futile. Moreover, the results of the study can serve as input for the patient’s family and help doctors make decisions in critical conditions or during heart attacks.

## Materials and Methods

### Research Design

This study uses a quantitative method by asking anaesthesiologists, who are experts working in five palliative centers in Indonesia (Jakarta, Bali, Makassar, Bandung, Surabaya), to choose variables that indicate resuscitation will fail. The experts who serve in the ICU or emergency room of a hospital must have a minimum of 10 years of experience and be between 40 and 55 years old. Each expert was asked to choose predictors, indicating whether they agreed or not that the predictor would indicate resuscitation failure. This study was limited to expressing the subject’s opinions based on their experience regarding the possibility of resuscitation failure. The proposed predictors may not have been familiar to the palliative anaesthesiologists. We did not examine true resuscitation failure rates in hospitals.

### Data Collection

To determine the predictors for expert opinion, we conducted a search of journals without a research year limit. We searched for a number of predictor variables examining resuscitation failure and cause of death in all patients with either solid or liquid cancer using the keywords cancer, CPR, mortality, and risk factors. The types of cancer were not limited to one type because no studies examined one type of cancer. The predictor variables were collected from reviewing 20 research journals based on cancer patients who expired and were not successfully resuscitated. From the article search, we found 11 articles that mentioned the patient’s condition before resuscitation or before death. The conditions obtained were then recorded and documented as predictors of outcomes, which are included in Table 1 (variable predictors of resuscitation failure). The experts, as research subjects, were then asked to write 1 if they agreed that a variable was a predictor of resuscitation failure, or 0 if they did not agree based on their experience working in a palliative anesthesia unit. In this study, five research subjects were selected based on the number of hospitals in Indonesia that were used as palliative care centers.

**Table 1. Variable predictors for failed resuscitation (obtained from journal)**

No.	Variable
1	Comorbid [10]
2	AIDS [10]
3	AMI [8]
4	Cardiac arrest in ICU [10]
5	Cardiac arrest other than ventricle fibrillation [4]
6	Atrial fibrillation [4]
7	CHF [7]
8	CPR>15 minute [12]
9	Dementia [10]
10	Heart rate does not recover after CPR >20 minutes [12]
11	8.8 min of arrest before CPR [12]

No.	Variable
12	Renal failure; S-creatinine > 2.5mg/dL [7]
13	Electrolyte disturbance [13]
14	ECG wave asystole [4]
15	Homebound lifestyle [3]
16	Hypotension, Systolic < 90 mm Hg [3]
17	Myocardium infarction [7]
18	Initial coma [3]
19	Liver insufficiency [7]
20	Respiration insufficiency [7]
21	Endocrine cancer [4]
22	Haematology malignancy [4]
23	Non shockable cardiac rhythm [4]
24	PAM score>8 [3]
25	Static patients unable to take care themselves [10]
26	PEA [4]
27	Use of mechanical ventilation [3]
28	Decrease of the central nervous system [10]
29	Loss of consciousness [10]
30	Decreasing condition before arrest [10]
31	Pneumonia [4]
32	History of arrhythmia [10]
33	History of stroke [10]
34	Referral from nurse or other medicine facility [10]
35	Septicaemia [10]
36	HCO3 <20 meq/L [14]
37	24hrs of survival from metastatic solid tumour [4]
38	Tachycardia Supraventricular [4]
39	Vasoactive therapy during pre arrest [11]
40	Metastasis [5-6]
41	DC-Shock after > 3 min CPR with VT/VF [15]
42	Age >70 year [10]
43	Age> 60 year [9]
44	Ventricle fibrillation [4]

**Statistical Analysis**

The results of the experts' agreement on each variable were then statistically calculated using the Fleiss' Kappa method to determine the degree of agreement among the experts. For this study, the variables considered were those with a significant value of  $p < 0.05$  and a kappa value range above 0.8, indicating almost perfect agreement. The range of kappa values, according to Fleiss, is shown in Table 2 [17].

**Table 2. Fleiss' Kappa range value**

Kappa	Interpretation
<0	Poor
0–0.2	Slight
0.21–0.4	Fair
0.41–0.6	Moderate
0.61–0.8	Substantial
0.82–1	Almost perfect

**Limitations of the Study**

The results of this study are based solely on the variables identified in previous studies and the expert agreement among patients with cancer in general. Further research is still needed using hospital data to determine the variables that affect all types of cancer or certain cancers with certainty, as well as their incidence in clinical use.

**Result**

There are 44 predictor variables for resuscitation failure in cancer patients, obtained from 11 journals and listed in Table 1. The kappa value calculated using the SPSS program is 0.539, and the kappa value for each variable is shown in Table 3. Additionally, Table 3 indicates that although all 44 predictors were tested by the experts, only 8 predictors had higher agreement or were almost in complete agreement ( $k > 0.8$ ). These variables include AIDS, CPR more than 15 minutes, failure of heart rate to recover after CPR for more than 20 minutes, ECG waves indicating asystole, initial coma, liver insufficiency, non-shockable cardiac rhythm, and PEA (Table 4).

**Discussion**

Cancer patients have a low survival rate after resuscitation. The mortality of cancer patients is caused by many factors, such as solid/endocrine tumours, haematological tumours, heart rhythm disturbances (such as asystole, PEA, SVT, VT, and non-shockable cardiac rhythm), respiratory failure [4, 8], metastasis [5–6], heart failure, renal failure, liver insufficiency, myocardial infarction, septicaemia [7], cerebrovascular disease [8], age > 60 years [9], AIDS, cardiac arrest in the ICU, dementia, altered mental status, decreasing condition before arrest, static patients unable to take care of themselves, age > 70 years, comorbid disease [10], PAM (Pre-Arrest Morbidity Index) score (consisting of a homebound lifestyle, hypotension, mechanical ventilation, and coma) above 8 [3], the use of vasoactive pre-arrest medication [11], attempts at CPR > 15 min, and CPR that doesn't recover after 20 min [12], acid-base and electrolyte disturbances [13].

The lack of guidelines or knowledge of the signs of unsuccessful resuscitation leads to low success

**Table 3. Predictor of failed cancer resuscitation by expert agreement**

Variable	Expert opinion					Agreement, %	Kappa
	#1	#2	#3	#4	#5		
Comorbid	0	1	1	0	1	60	0.494
AIDS	1	1	1	1	1	100	1.000*
AMI	0	0	1	1	1	60	0.494
Cardiac arrest in ICU	0	1	1	1	0	60	0.494
Cardiac arrest other than ventricle fibrillation	1	0	0	0	0	20	0.004
Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	0
CHF	0	1	1	1	1	80	0.746
CPR>15 minute	1	1	1	1	1	100	1.000*
Dementia	0	0	0	0	1	20	0.004
Heart rate does not recover after CPR >20'	1	1	1	1	1	100	1.000*
8.8 min of arrest before CPR	1	1	1	1	0	80	0.746
Renal failure; S-creatinine > 2,5mg/dL	0	1	1	0	1	60	0.494
Electrolyte disturbance	0	1	0	0	1	40	0.244
ECG wave asystole	1	1	1	1	1	100	1.000*
Homebound lifestyle	0	0	1	0	1	40	0.244
Hypotension, Systolic < 90 mm Hg	0	0	1	0	0	20	0.004
Myocardium infarction	0	0	1	1	1	60	0.494
Initial coma	1	1	1	1	1	100	1,000*
Liver insufficiency	1	1	1	1	1	100	1.000*
Respiration insufficiency	1	1	1	1	0	80	0.746
Endocrine cancer	1	1	1	1	0	80	0.746
Haematology malignancy	1	1	1	0	1	80	0.746
Non shockable cardiac rhythm	1	1	1	1	1	100	1.000*
PAM score>8	1	1	0	0	1	60	0.494
Static patient unable take care themselves	1	1	1	0	0	60	0.494
PEA	1	1	1	1	1	100	1.000*
Use of mechanical ventilation	1	0	1	1	0	60	0.494
Decrease of the central nervous system	1	1	0	0	1	60	0.494
Loss of consciousness	0	0	0	0	1	20	0.004
Decreasing condition before arrest	1	1	1	1	0	80	0.746
Pneumonia	0	0	1	1	1	60	0.494
History of arrythmia	0	0	0	1	0	20	0.004
History of stroke	0	1	1	1	1	80	0.746
Referral from nurse or other medicine facility	0	0	0	0	0	0	0
Septicaemia	0	1	1	1	1	80	0.746
HCO3 <20 meq/L	0	1	0	1	1	60	0.494
24hrs of survival from metastatic solid tumour	1	1	0	1	1	80	0.746
Tachycardia Supraventricular	0	0	0	0	0	0	0
Vasoactive therapy pre arrest	0	1	1	1	0	60	0.494
Metastasis	1	1	1	0	0	60	0.494
DC-Shock after > 3' CPR with VT/VF	1	1	1	0	0	60	0.494
Age >70 year	1	1	1	1	0	80	0.746
Age> 60 year	1	0	1	0	0	40	0.244
Ventricle fibrillation	0	0	0	1	0	20	0.004

\*Kappa value is the result of statistical agreement (k>0.8)

CPR = cardiopulmonary resuscitation; CHF = chronic heart failure, ECG = electro cardiography, ICU = intensive care unit, PAM = patient activity measure, VT/VF = ventricle tachycardia/ventricle fibrillation, PEA = pulseless electric activity.

**Table 4. Variables with almost perfect reliability value by expert agreement**

No	Rated Predictors	Kappa Values
1	AIDS	1
2	Attempt at CPR >15	1
3	Heart rate does not recover after CPR >20 min	1
4	Asystole ECG rhythm	1
5	Initial coma	1
6	Liver insufficiency	1
7	Non-shockable cardiac rhythm	1
8	PEA	1

AIDS = acquired immunodeficiency syndrome, PEA = pulseless electrical activity, ECG = electrocardiography, CPR = cardio resuscitation

rates. Resuscitation assistance should be given to cancer patients with a more stringent selection based on the goals of treating cancer patients, whether they are entering palliative care or therapy so that resuscitation success and long-term survival can be obtained [9].

In this study, only eight out of 44 predictor variables for unsuccessful resuscitation were identified as significant. These eight variables included patients with AIDS, resuscitation assistance provided more than 15 minutes after cardiac arrest, absence of heart rate after 20 minutes of resuscitation, ECG waves indicating asystole, patients in a coma, non-shockable heart rhythms, pulseless electrical activity (PEA), and hepatic insufficiency. Among these variables, a disturbance in the cardiovascular system (such as non-shockable heart rhythms or asystole/PEA) and the absence of heart rate after 20 minutes of resuscitation were observed as predictors for unsuccessful resuscitation. Other variables that were found to be significant included a delay in diagnosing cardiac arrest (> 15 minutes), patients with AIDS, coma, and hepatic insufficiency.

Non-shockable heart rhythm is a disorder of the heart's rhythm that has a lower success rate for resuscitation compared to other types of rhythms [16]. Asystole is a form of cardiac arrest that is mostly caused by ventricular fibrillation [19]. Ventricular fibrillation is a life-threatening emergency that is caused by an electrical disturbance in the heart muscle [20]. Another form of non-shockable rhythm is PEA, which is mostly caused by acute myocardial infarction, followed by pulmonary embolism [21]. Tissue hypoxia is the main cause of PEA. Immediate help after cardiac arrest is critical for successful therapy. Resuscitation that lasts longer than 15 minutes is less likely to be successful [22]. In this study, experts stated that resuscitation was unsuccessful when help was provided more than 15 minutes after diagnosis, which is consistent with the findings of Dehkordi et al. [23].

Cardiac arrests can occur in patients with HIV-AIDS and impaired liver function through different mechanisms. In individuals with HIV-AIDS, the chances of successful resuscitation are very low (2.2 %) [24], with many cases caused by respiratory system disorders [25] and infections [24]. Patients with HIV-AIDS are also at high risk of developing cancer [26]. In cancer patients, metastasis to the liver often occurs, and impaired liver function may result from the effects of chemotherapy [27]. Liver disorders can also cause heart failure, which can lead to cardiac arrest, and vice versa [28]. However, as this research is based solely on expert agreement, the results obtained cannot be directly applied in clinical practice. Further research is needed to validate the findings and translate them into clinical practice.

Experts have identified eight predictors of unsuccessful resuscitation in cancer patients who experience cardiac arrest. However, further studies are needed to validate these findings in hospital settings, so that a scoring system can be developed to guide resuscitation efforts for patients who are more likely to succeed.

### Conclusion

According to the experts several factors increase the likelihood of unsuccessful cardiopulmonary resuscitation (CPR) in cancer patients. These factors include AIDS, CPR lasting longer than 15 minutes, failure to recover a heart rate after CPR for more than 20 minutes, asystole on ECG, early onset of coma, hepatic insufficiency, non-shockable heart rhythm, and pulseless electrical activity (PEA).

#### *Ethics committee approval*

This study was approved by the institutional Research Ethics Committee Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada – Dr. Sardjito General Hospital, in a meeting held on July 15<sup>th</sup> 2020, as recorded in act number KE/FK/0774/ED/2020.

*Recommendations*

The results of this study can serve as a reference for identifying relevant variables in hospital settings.

*Protection of human and animal subjects*

The authors confirm that no human or animal experiments were conducted as part of this study. They also confirm that the research procedures were carried out in accordance with the relevant clinical research ethics committee regulations and the Code of Ethics of the World Medical Association, as stated in the Declaration of Helsinki.

*Confidentiality of data*

The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

*Right to privacy and informed consent*

The authors confirm that no patient data are included in this article. They also confirm that they obtained written informed consent from all patients or subjects mentioned in the article, and that the corresponding author has a copy of this document.

*Acknowledgement*

The authors thank the anesthesiologists who helped with the selection of variables: Dr. Aida Rosita Tantri, SpAn-KAR; Dr. Soni Sunarso Sulistiawan, SpAn FIPM; Dr. Andi Muhammad Takdir Musba, SpAn KMN; Dr. Putu Pramana Suarjaya, MKes SpAn KNA KMN; and Dr. M Andy Prihartono, SpAn KIC MKes.

*Conflicts of interest*

This study has no conflict of interest, both in terms of funding and the subjects involved.

*Funding*

The University of Muhammadiyah Yogyakarta is thanked for providing funding for further studies.

*Authors' Contributions*

AP: Conception of the original project, study planning, data collection, data analysis, interpretation of results, and initial manuscript writing.

YW: Data collection, data analysis, and final manuscript writing.

S: Data analysis, interpretation of results, and final manuscript writing.

YS: Conception of the original project, study planning, interpretation of results, critical review, and approval of the manuscript.

WORKS CITED

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer

Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> [accessed 05.12.2022].

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 4. doi:10.3322/caac.21660

3. Kjørstad OJ, Haugen DF. Cardiopulmonary resuscitation in palliative care cancer patients. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(4):417-21. doi:10.4045/tidsskr.12.0378.

4. Giza DE, Graham J, Donisan T, et al. Impact of cardiopulmonary resuscitation on survival in cancer patients: do not resuscitate before or after CPR? *JACC Cardio Oncol*. 2020;2(2):359-362. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.003.

5. Reisfield GM, Wallace SK, Munsell MF, et al. Survival in cancer patients undergoing in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Resuscitation*. 2006;71(2):152-60. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.02.022.

6. Myrianthefs P, Batistaki C, Baltopoulos G. Cardiopulmonary resuscitation in end-stage cancer patients. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2010;15(1):25-8.

7. Sehatzadeh S. Cardiopulmonary resuscitation in patients with terminal illness: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2014;14(15):1-38.

8. Oh CM, Lee D, Kong HJ, et al. Causes of death among cancer patients in the era of cancer survivorship in Korea: Attention to the suicide and cardiovascular mortality. *Cancer Med*. 2020;9(5):1741-1752. doi:10.1002/cam4.2813.

9. Miller AH, Sandoval M, Wattana M, et al. Cardiopulmonary resuscitation outcomes in a cancer center emergency department. *Springerplus*. 2015;4:106. doi:10.1186/s40064-015-0884-z.

10. Ebell MH, Afonso AM. Pre-arrest predictors of failure to survive after in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Fam Pract*. 2011;28(5):505-15. doi:10.1093/fampra/cmr023.

11. Schnell D, Besset S, Lengliné E, et al. Impact of a recent chemotherapy on the duration and intensity of the norepinephrine support during septic shock. *Shock*. 2013;39(2):138-43. doi:10.1097/SHK.0b013e3182810a0f.

12. Khasawneh FA, Kamel MT, Abu-Zaid MI. Predictors of cardiopulmonary arrest outcome in a comprehensive cancer center intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:18. doi:10.1186/1757-7241-21-18.

13. Li Y, Chen X, Shen Z, et al. Electrolyte and acid-base disorders in cancer patients and its impact on clinical outcomes: evidence from a real-world study in China. *Ren Fail*. 2020;42(1):234-243. doi:10.1080/0886022X.2020.1735417.

14. Limpawattana P, Aungsakul W, Suraditnan C, et al. Long-term outcomes and predictors of survival after cardiopulmonary resuscitation for in-hospital cardiac arrest in a tertiary care hospital in Thailand. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:583-589. doi:10.2147/TCRM.S157483.

15. Skogvoll E, Nordseth T. The early minutes of in-hospital cardiac arrest: shock or CPR? A population based prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2008;16:11. doi:10.1186/1757-7241-16-11.

16. Lee MR, Yu KL, Kuo HY, et al. Outcome of stage IV cancer patients receiving in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):9478. doi:10.1038/s41598-019-45977-4.

17. Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. AHRQ Methods for Effective Health Care. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/> [accessed 05.12.2023].
18. Olasveengen TM, Samdal M, Steen PA, Wik L, Sunde K. Progressing from initial non-shockable rhythms to a shockable rhythm is associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2009;80(1):24-9. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.09.003.
19. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. Indian Heart J. 2014;66 Suppl 1(Suppl 1):S10-7. doi:10.1016/j.ihj.2014.01.005.
20. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
21. Virkkunen I, Paasio L, Ryyänen S, et al. Pulseless electrical activity and unsuccessful out-of-hospital resuscitation: what is the cause of death? Resuscitation. 2008;77(2):207-10. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.12.006.
22. Parish DC, Goyal H, Dane FC. Mechanism of death: there's more to it than sudden cardiac arrest. Journal of thoracic disease. 2018;10(5):3081-7. doi:10.21037/jtd.2018.04.113.
23. Hasanpour Dehkordi A, Sarokhani D, Ghafari M, Mikelani M, Mahmoodnia L. Effect of palliative care on quality of life and survival after cardiopulmonary resuscitation: A Systematic Review. International journal of preventive medicine. 2019;10:147. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM\_191\_18.
24. Oud L. In-hospital cardiopulmonary resuscitation of patients with human immunodeficiency virus infection: a population-based cohort study of epidemiology and outcomes. J Clin Med Res. 2020;12(4):233-242. doi:10.14740/jocmr4108.
25. Raviglione MC, Battan R, Taranta A. Cardiopulmonary resuscitation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study. Arch Intern Med. 1988;148(12):2602-5.
26. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. Lancet HIV. 2017;4(11):e495-e504. doi:10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
27. Diamond JR, Finlayson CA, Borges VF. Hepatic complications of breast cancer. The Lancet Oncology. 2009;10(6):615-21. doi:10.1016/S1470-2045(09)70029-4.
28. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc. 2011;20(3):135-42. doi:10.1055/s-0031-1284434.

Received in the editorial office on 03.03.2023

Reviewed on March 29, 2023

Accepted for publication 20.04.2023

#### Information about authors

*Ardi Pramono* - MD, Anaesthesiologist, Master of Public Health; Assoc. Prof., Lecturer, Department of Anaesthesia, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta; Yogyakarta 55183, Indonesia; email: [ardipramono@umy.ac.id](mailto:ardipramono@umy.ac.id); tel: +62 274 387656 ext. 213, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1028-4134>.

*Yunita Widyastuti* - MD, PhD (Med.), Paediatric Anaesthesiologist, Department of Anaesthesia, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia; email: [yunita.widya@ugm.ac.id](mailto:yunita.widya@ugm.ac.id); tel: +62 274 587333 ext. 288, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-2030>.

*Dr. Sudadi* - MD, PhD (Med.), Neuro Anaesthesiologist, Department of Anaesthesia, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia; email: [dsudadi@yahoo.com](mailto:dsudadi@yahoo.com); tel: +62 274 587333 ext. 288, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-4911>.

*Yati Soenarto* - MD, Paediatrician, Prof.; Centre for Bioethics and Medical Humanities, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta 55281, Indonesia; email: [ysoenarto@ugm.ac.id](mailto:ysoenarto@ugm.ac.id); tel: +62 274 560300, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4326-0649>.

\*Correspondence author: Ardi Pramono, Department of Anesthesia, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia. email: [ardipramono@umy.ac.id](mailto:ardipramono@umy.ac.id).

*А. Прамоно<sup>1</sup>, Ю. Видьястуги<sup>2</sup>, Судади<sup>2</sup>, Я. Соенарто<sup>3</sup>*

## **Выявление основных предикторных переменных неуспешной сердечно-легочной реанимации онкологических больных на основе согласия экспертов**

<sup>1</sup>Джокьякартский университет Мухаммади (УМУ), Джокьякарта, Индонезия

<sup>2</sup>Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, Индонезия

<sup>3</sup> Центр биоэтики и медицинских гуманитарных наук, Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, Индонезия

**Цель.** Проведение или отказ от проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР) у онкологических больных, находящихся в критическом состоянии или на терминальной стадии заболевания, часто представляет собой дилемму. Целью данного исследования было определить основные предикторы безуспешной реанимации онкологических больных на основании экспертного консенсуса.

**Материал и методы.** Для сбора переменных-предикторов мы проанализировали 20 научных журналов, описывающих случаи безуспешной реанимации у онкологических пациентов. Только в 11 статьях упоминались переменные, ассоциированные с неудачей реанимационных мероприятий и смертью онкологических больных. Чтобы выяснить, какие предикторы используются чаще всего в Индонезии, мы обратились к пяти опытным паллиативным анестезиологам из паллиативных центров Индонезии, которые выступили в качестве экспертов и приняли участие в выборе предиктора, связанного с неуспешной реанимацией. Для измерения согласованности между экспертами мы использовали статистический метод Каппа Флейса и программное обеспечение SPSS версии 20.

**Результаты.** На основании согласия экспертов ( $k > 0,8$ ) были определены восемь основных для Индонезии предикторов неуспешной сердечно-легочной реанимации у онкологических больных: СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР, асистолия на электрокардиограмме (ЭКГ), первичная кома, печеночная недостаточность, не шоковый ритм и электрическая активность без пульса (ЭАБП).

**Выводы.** По мнению экспертов СПИД, СЛР > 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после СЛР > 20 мин, появление асистолии на ЭКГ,

первичная кома, печеночная недостаточность, не шоковый ритм и ЭАБП являются доминирующими предикторами неудачи сердечно-легочной реанимации у онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** онкологические пациенты; сердечно-легочная реанимация (СЛР); терминальная стадия заболевания; метод Каппа Флейса; предиктор

**Для цитирования:** Прамоно А., Видьястуги Ю., Судади, Соенарто Я. Выявление основных предикторных переменных неуспешной сердечно-легочной реанимации онкологических больных на основе согласия экспертов. *Вопросы онкологии.* 2023;69(3):523–537. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-523-537

### **Введение**

Число пациентов с онкологическими заболеваниями растёт, на данный момент в мире зарегистрировано 19,3 млн новых случаев. По оценкам ВОЗ в 2020 г. количество смертей, связанных с раком, составит 10 млн, причём наиболее часто диагностируемый вид рака — это рак молочной железы (РМЖ) [1]. В Индонезии рак встречается часто, страна занимает третье место в мире по распространённости заболевания. Провинция Джокьякарта отличается самым высоким уровнем распространённости рака (4,1 случая на 1000 чел.), а также самой высокой заболеваемостью РМЖ [2].

Онкологические больные находятся в группе повышенного риска остановки сердца. Сердечно-легочная реанимация (СЛР) — одно из мероприятий, проводимых в отношении тяжелобольных пациентов. СЛР включает в себя многократный массаж сердца и используется для лечения остановки сердца. Однако проведение реанимации зачастую представляет дилемму, поскольку эта процедура может не привести к успеху. В критических ситуациях врачи часто колеблются в принятии решений, поскольку не существует единых руководящих принципов, объясняющих

необходимость реанимации умирающих пациентов, кроме того пациенты также имеют право отказаться от проведения реанимации [3].

При остановке сердца у онкологических больных врачам и медицинскому персоналу часто трудно решить, стоит ли предпринимать мероприятия по проведению реанимации или нет. Поэтому существует необходимость в систематических рекомендациях, которые помогут заранее определить степень успешности реанимации. Существует целый ряд заболеваний или состояний пациента, которые могут привести к неудачной реанимации и летальному исходу. Они включают солидные/эндокринные опухоли, гематологические опухоли, нарушения сердечного ритма (такие как асистолия, электрическая активность без пульса (ЭАБП), суправентрикулярная тахикардия (СВТ), желудочковая тахикардия (ЖТ), не шоковый ритм) и дыхательную недостаточность (ДН) [4]. Другие факторы включают метастазы [5–6], сердечную недостаточность, почечную недостаточность, печёночную недостаточность, инфаркт миокарда, сепсис [7], цереброваскулярные заболевания [8], возраст старше 60 лет [9], СПИД, остановку сердца в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), деменцию, изменение психического состояния, ухудшение состояния перед остановкой сердца, инсульт в анамнезе, септицемию, не способных самостоятельно себя обслуживать лежащих больных, направление от медсестер или других медицинских учреждений, возраст старше 70 лет, сопутствующие заболевания [10], показатели Индекса смертности до остановки сердца PAM (Pre-Arrest Morbidity Index) (которые включают сидячий образ жизни, гипотонию, ИВЛ и кому) выше 8 [3], применение вазоактивных препаратов до остановки сердца [11], СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР [12], нарушения кислотно-основного баланса крови и баланса электролитов [13], включая концентрацию  $\text{HCO}_3$  в сыворотке крови ниже 20 мЭкв/л [14] и дефибрилляцию пациента с фибрилляцией желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардией (ЖТ) без пульса после более чем трех мин СЛР [15].

До настоящего времени исследования предикторных переменных, которые можно было бы использовать в качестве руководства при неудачной реанимации, в частности в Индонезии, не проводились. По данным некоторых исследований, процент успешных реанимационных мероприятий у онкологических пациентов, переживших остановку сердца, низок, а у пациентов, реанимированных в ОРИТ, шансы на успех составляют всего 2,2 % [5]. По другим данным, общая выживаемость онкологических

больных после реанимации составляет около 6,2 % [6]. Исследования, проведенные в Тайване среди пациентов с раком IV стадии в 2019 г., показали, что 82,8 % пациентов, подвергшихся реанимации, не выжило [16]. Неуспех реанимации у онкологических больных может быть вызван различными факторами, такими как терминальная стадия рака или тяжесть заболевания, солидный или гематологический рак, наличие или отсутствие метастазов [7]. Хотя терапия показывает разные результаты, большинство врачей сходятся во мнении, что процент успеха все еще низок, и необходимы дальнейшие исследования. Чтобы увеличить процент успешного проведения СЛР следует более избирательно подходить к выбору пациентов, у которых еще есть надежда на выживание после реанимации [16].

В Индонезии не существует предикторных переменных для прогнозирования неудачи реанимационных мероприятий у онкологических больных. Прежде чем проводить поиск предикторных переменных в условиях реальной клинической практики, необходимо изучить переменные, основываясь на мнении экспертов. Целью данного исследования является определение переменных неуспешной реанимации или предикторов смертности от рака на основе согласия врачей-анестезиологов, которые работают с онкологическими больными в паллиативных медицинских центрах Индонезии. Хотя не все эксперты поддержали значимость отдельных переменных, нам удалось определить уровень согласия для каждой из них. Чем выше уровень согласия (или надёжности), тем лучше переменные, т. к. с ними согласно большое количество экспертов [9]. Таким образом, цель данного исследования — определить предикторы неуспешной реанимации у онкологических больных на основе согласия экспертов. Ожидается, что результаты исследования послужат руководством для дальнейших исследований с использованием реальных клинических данных. Предикторы также могут дать представление о результатах реанимации, которые могут быть использованы медицинским персоналом на местах для принятия решения в пользу или против проведения реанимационных мероприятий. Более того, результаты исследования могут помочь родственникам пациента и врачам в принятии решения в критических ситуациях или во время сердечного приступа.

## Материал и методы

**План проведения исследования.** В данном исследовании использовался количественный метод: анестезиологов-экспертов, работающих в пяти центрах паллиативной медицины в Индонезии (Джакарта, Бали, Макаassar, Бандунг, Сурабая), попросили выбрать переменные, которые указывают на неуспешную реанимацию. Принимающие участие

работающие в ОРИТ медицинских учреждений эксперты должны были иметь не менее 10 лет опыта работы и возраст от 40 до 55 лет. Каждого эксперта попросили выбрать предикторы, указав, согласны они или нет с тем, что предиктор указывает на неуспешную реанимацию. В данном исследовании мы ограничились сбором данных об основном на личном опыте мнении экспертов относительно возможности неуспешной реанимации. Предложенные исследователями предикторы могли быть не знакомы паллиативным анестезиологам. Изучение истинной причины неуспешных реанимаций в медицинских учреждениях не проводилось.

**Сбор данных.** Для определения предикторов, требовавших экспертной оценки, мы провели анализ материала из журналов независимо от года выпуска. Целью изучения стал поиск предикторных переменных, обозначающих неуспешную реанимацию и причину смерти у всех пациентов с опухолевыми заболеваниями твердых и мягких тканей или кроветворной и лимфоидной ткани, используя следующие ключевые слова: рак, СЛР, смертность и факторы риска. Мы не ограничивались только одним видом рака, поскольку во всех исследованиях рассматривается более одного вида заболевания. В результате анализа 20 научных журналов, в которых имелся материал об умерших или успешно реанимированных онкологических пациентах, были выявлены предиктивные переменные. В результате мы нашли 11 статей, в которых упоминалось состояние пациента перед реанимацией или перед смертью. Полученные переменные были затем записаны и задокументированы как предикторы исходов и включены в табл. 1 (предикторные переменные неуспешной реанимации). Затем экспертов, которые выступали в качестве субъекта исследования, попросили написать 1, если они согласны с тем, что переменная является предиктором неудачи реанимации, или 0, если они не согласны, основываясь на своем опыте работы в отделении паллиативной анестезии. Для данного исследования было отобрано пять испытуемых на основании количества тех больниц в Индонезии, которые работают в качестве центров паллиативной помощи.

**Таблица 1. Предикторные переменные неуспешной реанимации (материалы взяты из журналов)**

Переменная
1 Сопутствующие заболевания [10]
2 СПИД [10]
3 ОИМ (острый инфаркт миокарда) [8]
4 Остановка сердца в ОРИТ [10]
5 Остановка сердца, кроме ФЖ [4]
6 Фибрилляция предсердий (ФП) [4]
7 ХСН (хроническая сердечная недостаточность) [7]
8 СЛР > 15 минут [12]
9 Деменция [10]
10 Пульс не восстанавливается после СЛР > 20 мин [12]
11 8,8 мин остановки сердца до начала СЛР [12]
12 Почечная недостаточность; S-креатинин > 2,5 мг/дл [7]
13 Нарушение электролитного баланса [13]
14 Асистолия на ЭКГ [4]
15 Сидячий образ жизни [3]
16 Гипотония, систолическое давление < 90 мм рт.ст.
17 Инфаркт миокарда [7]
18 Первичная кома [3]

19 Печёночная недостаточность [7]
20 Дыхательная недостаточность [7]
21 Эндокринные опухоли [4]
22 Злокачественный гематологические опухоли [4]
23 Не шоковый ритм [4]
24 Индекс PAM > 8 [3]
25 Не способные самостоятельно себя обслуживать лежащие больные [10]
26 ЭАБП [4]
27 Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) [3]
28 Снижение функции центральной нервной системы [10]
29 Потеря сознания [10]
30 Ухудшение состояния перед остановкой сердца [10]
31 Пневмония [4]
32 Аритмия в анамнезе [10]
33 Инсульт в анамнезе [10]
34 Направление от медсестры или другого медицинского учреждения [10]
35 Септицемия [10]
36 НСО <sub>2</sub> < 20 мЭкв/л [14]
37 Выживаемость 24 часа для метастатической солидной опухоли [4]
38 Суправентрикулярная тахикардия [4]
39 Вазоактивная терапия перед остановкой сердца [11]
40 Метастазы [5-6]
41 Дефибриляция пациента с ФЖ и ЖТ после более чем трех минут СЛР [15]
42 Возраст > 70 лет [10]
43 Возраст > 60 лет [9]
44 Фибрилляция желудочков [4]

**Таблица 2. Значение диапазона каппы Флейсса**

Каппа	Интерпретация
<0	Отсутствие совпадений
0–0.2	Малое количество совпадений
0.21–0.4	Незначительное согласие
0.41–0.6	Средний уровень согласия
0.61–0.8	Значительное соответствие
0.82–1	Почти идеальное совпадение

Статистический анализ. Затем был проведен статистический анализ результатов согласия экспертов по каждой переменной с помощью метода Каппы Флейсса для определения степени согласия между экспертами. Для данного исследования рассматривались переменные, имеющие значимое значение  $p < 0,05$  и диапазон значений каппы выше 0,8, что указывает на почти полное согласие. Диапазон значений каппы по Флейссу представлен в табл. 2 [17].

Ограничения исследования. Результаты данного исследования основаны исключительно на переменных, определенных в предыдущих исследованиях, и на согласии экспертов по данным онкологических пациентов в целом. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с использованием больничных данных для определения переменных, которые влияют на все или определенные виды рака, а также частоту случаев в клинической практике.

**Таблица 3. Предикторы неуспешной реанимации онкологических пациентов на основании согласия экспертов**

Предиктор	Мнение эксперта					Согласие %	Каппа
	#1	#2	#3	#4	#5		
Сопутствующие заболевания	0	1	1	0	1	60	0.494
СПИД	1	1	1	1	1	100	1.000*
ОИМ	0	0	1	1	1	60	0.494
Остановка сердца в ОРИТ	0	1	1	1	0	60	0.494
Остановка сердца, кроме ФЖ	1	0	0	0	0	20	0.004
Фибрилляция предсердий (ФП)	0	0	0	0	0	0	0
ХСН	0	1	1	1	1	80	0.746
СЛР > 15 мин	1	1	1	1	1	100	1.000*
Деменция	0	0	0	0	1	20	0.004
Пульс не восстанавливается после СЛР >20 мин	1	1	1	1	1	100	1.000*
8,8 мин остановки сердца до начала СЛР	1	1	1	1	0	80	0.746
Почечная недостаточность; S-креатинин > 2,5 мг/дл	0	1	1	0	1	60	0.494
Нарушение электролитного баланса	0	1	0	0	1	40	0.244
Асистолия на ЭКГ	1	1	1	1	1	100	1.000*
Сидячий образ жизни	0	0	1	0	1	40	0.244
Гипотония, систолическое давление < 90 мм рт.ст.	0	0	1	0	0	20	0.004
Инфаркт миокарда	0	0	1	1	1	60	0.494
Первичная кома	1	1	1	1	1	100	1,000*
Печеночная недостаточность	1	1	1	1	1	100	1.000*
Дыхательная недостаточность	1	1	1	1	0	80	0.746
Эндокринные опухоли	1	1	1	1	0	80	0.746
Злокачественные гематологические опухоли	1	1	1	0	1	80	0.746
Не шоковый ритм	1	1	1	1	1	100	1.000*
Индекс РАМ > 8	1	1	0	0	1	60	0.494
Не способные самостоятельно себя обслуживать лежащие больные	1	1	1	0	0	60	0.494
ЭАБП	1	1	1	1	1	100	1.000*
Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ)	1	0	1	1	0	60	0.494
Снижение функции центральной нервной системы	1	1	0	0	1	60	0.494
Потеря сознания	0	0	0	0	1	20	0.004
Ухудшение состояния перед остановкой сердца	1	1	1	1	0	80	0.746
Пневмония	0	0	1	1	1	60	0.494
Аритмия в анамнезе	0	0	0	1	0	20	0.004
Инсульт в анамнезе	0	1	1	1	1	80	0.746
Направление от медсестры или другого медицинского учреждения	0	0	0	0	0	0	0
Септицемия	0	1	1	1	1	80	0.746
НСО <sub>2</sub> <20 мЭкв/л	0	1	0	1	1	60	0.494
выживаемость 24 часа для метастатической солидной опухоли	1	1	0	1	1	80	0.746
Суправентрикулярная тахикардия	0	0	0	0	0	0	0
Вазоактивная терапия перед остановкой сердца	0	1	1	1	0	60	0.494
Метастазы	1	1	1	0	0	60	0.494
Дефибрилляция пациента с ФЖ и ЖТ после более чем трех минут СЛР	1	1	1	0	0	60	0.494
Возраст > 70 лет	1	1	1	1	0	80	0.746
Возраст > 60 лет	1	0	1	0	0	40	0.244
Фибрилляция желудочков	0	0	0	1	0	20	0.004

\*Значение Каппа — результат статистического согласия ( $k > 0,8$ )

СЛР — сердечно-легочная реанимация; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, РАМ — показатель активности пациента, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЭАБП — электрическая активность без пульса.

Таблица 4. Переменные с почти полным коэффициентом достоверности на основании согласия экспертов

№	Предикторы	Значение каппы
1	СПИД	1
2	СЛР продолжительностью более 15 мин	1
3	Отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР	1
4	Асистолия на ЭКГ	1
5	Первичная кома	1
6	Печеночная недостаточность	1
7	Не шоковый ритм	1
8	ЭАБП	1

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ЭАБП — электрическая активность без пульса, ЭКГ — электрокардиография, СЛР — сердечно-легочная реанимация

## Результаты

Всего насчитывается 44 предикторных переменных для прогнозирования неуспешной реанимации у онкологических больных. Данные, полученные из 11 журналов, перечислены в табл. 1. Значение каппы, рассчитанное с помощью программы SPSS, составляет 0,539. Значение каппы для каждой переменной указано в табл. 3. Кроме того из данных, представленных в табл. 3 можно сделать вывод, что хотя все 44 предиктора были проверены экспертами, только 8 предикторов имели более высокий коэффициент согласия или почти полное согласие ( $k > 0,8$ ). В этот список входят следующие переменные: СПИД, СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР, асистолия на ЭКГ, первичная кома, печеночная недостаточность, не шоковый ритм и ЭАБП (табл. 4).

## Обсуждение

Уровень выживаемости после реанимации у онкологических больных низкий. Существует множество факторов, обуславливающих смертность среди этого класса больных: солидные/эндокринные опухоли, гематологические опухоли, нарушения сердечного ритма (такие как асистолия, ЭАБП, СВТ, ЖТ и не шоковый ритм), дыхательная недостаточность [4, 8], метастазы [5–6], сердечная недостаточность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, септицемия [7], цереброваскулярные заболевания [8], возраст  $> 60$  лет [9], СПИД, остановка сердца в ОРИТ, деменция, изменение психического состояния, ухудшение состояния перед остановкой сердца, не способные самостоятельно себя обслуживать лежащие больные, возраст  $> 70$  лет, сопутствующие заболевания [10], показатели индекса смертности до остановки сердца РАМ (Pre-Arrest Morbidity Index) (включает сидячий образ жизни, гипотонию, ИВЛ и кому) выше 8 [3], использование вазоактивных препаратов перед остановкой сердца [11], СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР [12], нарушения кислотно-основного баланса крови и баланса электролитов [13].

Показатель успеха реанимации остаётся низким из-за отсутствия рекомендаций или знаний о предикторах неудачной реанимации. Для оказания реанимационной помощи необходимо проводить более строгий отбор онкологических больных на основании целей лечения, независимо от того, поступают ли больные на паллиативное лечение или терапию. Это позволит добиться успеха реанимационных мероприятий и обеспечит длительную выживаемость пациентов [9].

В данном исследовании только 8 из 44 переменных-предикторов неудачной реанимации были определены как значимые. Эти 8 переменных включают СПИД, СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР, асистолию на ЭКГ, кому, не шоковый ритм, электрическую активность без пульса (ЭАБП) и печёночную недостаточность. Среди этих переменных, нарушения в сердечно-сосудистой системе (такие как не шоковый ритм или асистолия/ЭАБП) и отсутствие сердечного ритма после 20 мин реанимации были отмечены как предикторы неудачной реанимации. Другие переменные, которые были признаны значимыми, включали задержку в диагностике остановки сердца ( $> 15$  мин), СПИД, кому и печёночную недостаточность.

Не шоковый ритм — нарушение ритма сердца, при котором процент успешности реанимационных мероприятий ниже по сравнению с другими типами нарушений сердечного ритма [16]. Асистолия — форма остановки сердца, в основном вызванная фибрилляцией желудочков [19]. Фибрилляция желудочков — угрожающая жизни неотложная ситуация, вызванная нарушениями в системе электрической проводимости

не шоковый ритм — нарушение ритма сердца, при котором процент успешности реанимационных мероприятий ниже по сравнению с другими типами нарушений сердечного ритма [16]. Асистолия — форма остановки сердца, в основном вызванная фибрилляцией желудочков [19]. Фибрилляция желудочков — угрожающая жизни неотложная ситуация, вызванная нарушениями в системе электрической проводимости

сердца [20]. Другой формой не шокового ритма является ЭАБП, который в основном вызывается острым инфарктом миокарда с последующей тромбоэмболией лёгочной артерии [21]. Тканевая гипоксия является основной причиной ЭАБП. Неотложная помощь после остановки сердца имеет решающее значение для успешной терапии. Если реанимация продолжается более 15 мин, шансы на успех снижаются [22]. В данном исследовании эксперты пришли к мнению, что реанимация считается безуспешной при оказании помощи в течение более чем 15 мин после постановки диагноза, что согласуется с результатами таких авторов как Dehkordi и др. [23].

Остановка сердца может произойти у пациентов с ВИЧ-СПИДом и нарушенной функцией печени по разным схемам. У лиц с ВИЧ-СПИДом шансы на успешную реанимацию очень низки (2,2 %) [24], при этом многие случаи вызваны нарушениями функции дыхательной системы [25] и инфекциями [24]. Пациенты с ВИЧ-СПИДом также подвержены высокому риску развития рака [26]. У онкологических больных часто возникают метастазы в печень, а нарушение функции печени может быть результатом воздействия химиотерапии [27]. Нарушения в работе печени также могут стать причиной сердечной недостаточности, которая, в свою очередь, может привести к остановке сердца, и наоборот [28]. Однако, поскольку данное исследование основано исключительно на согласии экспертов, полученные результаты не могут быть непосредственно применены в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов и внедрения их в клиническую практику.

Эксперты определили восемь предикторов неудачной реанимации у онкологических пациентов с остановкой сердца. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов в больничных условиях, чтобы можно было разработать шкалу предикторов для облегчения решения по проведению реанимации тех пациентов, у которых больше шансов на успех.

### **Выводы**

По мнению экспертов, ряд факторов повышает вероятность неуспешной сердечно-лёгочной реанимации (СЛР) у онкологических больных. Эти факторы включают СПИД, СЛР продолжительностью более 15 мин, отсутствие восстановления самостоятельного сердцебиения после 20 мин СЛР, асистолию на ЭКГ, раннее наступление комы, печеночную недостаточность, не шоковый ритм и электрическую активность без пульса (ЭАБП).

### *Соответствие нормам этики*

Данное исследование было одобрено Комитетом по этике научных исследований при медицинском факультете общественного здравоохранения и сестринского дела, Университет Гаджах Мада – Больница общего типа Сарджито, на заседании, состоявшемся 15 июля 2020 г., что зафиксировано в протоколе № KE/FK/0774/ED/2020.

### *Рекомендации*

Результаты данного исследования могут служить справочником для определения соответствующих переменных-предикторов в больничных условиях.

### *Защита прав, принимающих участие в исследовании, людей и животных*

Авторы заявляют, что в рамках данного исследования не проводились эксперименты на людях и животных. Авторы также подтверждают, что процедуры исследования были проведены в соответствии с правилами соответствующих комитетов по этике клинических исследований и в соответствии с Международным кодексом медицинской этики Всемирной медицинской ассоциации, согласно Хельсинкской декларации.

### *Конфиденциальность данных*

Авторы заявляют, что они следовали протоколам своего медицинского центра о публикации данных пациентов.

### *Право на неприкосновенность частной жизни и информированное согласие*

Авторы подтверждают, что никакие данные пациентов не были включены в эту статью. Авторы также подтверждают, что получили письменное информированное согласие от всех пациентов или субъектов, упомянутых в статье, и что автор-корреспондент располагает копией данного документа.

### *Благодарность*

Авторы выражают благодарность следующим анестезиологам, принявшим участие в выборе переменных-предикторов: д-р Аида Розита Тантри (SpAn-KAR), д-р Сони Сунарсо Сулистьяван (SpAn FIPM), д-р Анди Мухаммад Такдир Мусба (SpAn KMN), д-р Путу Прамана Суарджайа (MKes SpAn KNA KMN) и д-р М. Энди Прихартоно (SpAn KIC MKes).

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов как в плане финансирования, так и в плане списка лиц, принявших участие в исследовании.

*Финансирование*

Работа выполнена при финансовой поддержке Джокьякартского университета Мухаммадии (УМУ), Джокьякарта.

*Участие авторов*

Арди ПрамоноКо — концепция оригинального проекта, планирование исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретация результатов и написание первоначальной статьи;

Юнита Видьястуди — сбор данных, анализ данных и написание окончательного варианта;

Доктор Судади — анализ данных, интерпретация результатов и написание окончательного варианта;

Яти Соенарто — концепция оригинального проекта, планирование исследования, интерпретация результатов, критический обзор и утверждение статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> [accessed 05.12.2022].
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. doi:10.3322/caac.21660.
- Kjorstad OJ, Haugen DF. Cardiopulmonary resuscitation in palliative care cancer patients. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013;133(4):417–21. doi:10.4045/tidsskr.12.0378.
- Giza DE, Graham J, Donisan T, et al. Impact of cardiopulmonary resuscitation on survival in cancer patients: do not resuscitate before or after CPR? *JACC Cardio Oncol.* 2020;2(2):359–362. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.003.
- Reisfield GM, Wallace SK, Munsell MF, et al. Survival in cancer patients undergoing in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Resuscitation.* 2006;71(2):152–60. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.02.022.
- Myrianthes P, Batistaki C, Baltopoulos G. Cardiopulmonary resuscitation in end-stage cancer patients. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2010;15(1):25–8.
- Sehatazadeh S. Cardiopulmonary resuscitation in patients with terminal illness: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2014;14(15):1–38.
- Oh CM, Lee D, Kong HJ, et al. Causes of death among cancer patients in the era of cancer survivorship in Korea: Attention to the suicide and cardiovascular mortality. *Cancer Med.* 2020;9(5):1741–1752. doi:10.1002/cam4.2813.
- Miller AH, Sandoval M, Wattana M, et al. Cardiopulmonary resuscitation outcomes in a cancer center emergency department. *Springerplus.* 2015;4:106. doi:10.1186/s40064-015-0884-z.
- Ebell MH, Afonso AM. Pre-arrest predictors of failure to survive after in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Fam Pract.* 2011;28(5):505–15. doi:10.1093/fampra/cm023.
- Schnell D, Besset S, Lengliné E, et al. Impact of a recent chemotherapy on the duration and intensity of the norepinephrine support during septic shock. *Shock.* 2013;39(2):138–43. doi:10.1097/SHK.0b013e3182810a0f.
- Khasawneh FA, Kamel MT, Abu-Zaid MI. Predictors of cardiopulmonary arrest outcome in a comprehensive cancer center intensive care unit. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:18. doi:10.1186/1757-7241-21-18.
- Li Y, Chen X, Shen Z, et al. Electrolyte and acid-base disorders in cancer patients and its impact on clinical outcomes: evidence from a real-world study in China. *Ren Fail.* 2020;42(1):234–243. doi:10.1080/0886022X.2020.1735417.
- Limpawattana P, Aungsakul W, Suraditnan C, et al. Long-term outcomes and predictors of survival after cardiopulmonary resuscitation for in-hospital cardiac arrest in a tertiary care hospital in Thailand. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:583–589. doi:10.2147/TCRM.S157483.
- Skogvoll E, Nordseth T. The early minutes of in-hospital cardiac arrest: shock or CPR? A population based prospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2008;16:11. doi:10.1186/1757-7241-16-11.
- Lee MR, Yu KL, Kuo HY, et al. Outcome of stage IV cancer patients receiving in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):9478. doi:10.1038/s41598-019-45977-4.
- Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. AHRQ Methods for Effective Health Care. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/> [accessed 05.12.2023].
- Olasveengen TM, Samdal M, Steen PA, Wik L, Sunde K. Progressing from initial non-shockable rhythms to a shockable rhythm is associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2009;80(1):24–9. doi:10.1016/j.resuscitation.2008.09.003.
- Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J.* 2014;66 Suppl 1(Suppl 1):S10–7. doi:10.1016/j.ihj.2014.01.005.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67–e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Virkkunen I, Paasio L, Ryyanen S, et al. Pulseless electrical activity and unsuccessful out-of-hospital resuscitation: what is the cause of death? *Resuscitation.* 2008;77(2):207–10. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.12.006.
- Parish DC, Goyal H, Dane FC. Mechanism of death: there's more to it than sudden cardiac arrest. *Journal of thoracic disease.* 2018;10(5):3081–7. doi:10.21037/jtd.2018.04.113.
- Hasanpour Dehkordi A, Sarokhani D, Ghafari M, Mikelani M, Mahmoodnia L. Effect of palliative care on quality of life and survival after cardiopulmonary resuscitation: A Systematic Review. *International journal of preventive medicine.* 2019;10:147. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM\_191\_18.
- Oud L. In-hospital cardiopulmonary resuscitation of patients with human immunodeficiency virus infection: a population-based cohort study of epidemiology and outcomes. *J Clin Med Res.* 2020;12(4):233–242. doi:10.14740/jocmr4108.
- Raviglione MC, Battan R, Taranta A. Cardiopulmonary resuscitation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2602–5.

26. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e495–e504. doi:10.1016/S2352-3018(17)30125-X.
27. Diamond JR, Finlayson CA, Borges VF. Hepatic complications of breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2009;10(6):615–21. doi:10.1016/S1470-2045(09)70029-4.
28. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc.* 2011;20(3):135-42. doi:10.1055/s-0031-1284434.

Поступила в редакцию 03.03.2023  
 Прошла рецензирование 29.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

### Сведения об авторах

*\*Арди Прамоно*, врач, анестезиолог, магистр общественного здравоохранения; проф., кафедра анестезии, факультет медицины и наук о здоровье, Джокьякартский университет Мухаммадии (UMY), Джокьякарта, 55183, Индонезия, e-mail: ardipramono@umy.ac.id; тел: +62 274 387656 доб. 213, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1028-4134>.

*Юнита Видьястути*, канд. мед. наук, врач, детский анестезиолог, отделение анестезии, медицинский факультет, Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, 55281, Индонезия; e-mail: yunita.widya@ugm.ac.id; тел: +62 274 587333 доб. 288, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-2030>.

*Доктор Судади*, канд. мед. наук, врач, анестезиолог, отделение анестезии, медицинский факультет, Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, 55281, Индонезия; email: dsudadi@yahoo.com; тел: +62 274 587333 доб. 288, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5402-4911>.

*Яти Соенарто*, д-р мед. наук, педиатр, проф.; Центр биоэтики и медицинских гуманитарных наук, медицинский факультет, Университет Гаджа Мада, Джокьякарта, 55281, Индонезия; e-mail: ysoenarto@ugm.ac.id; тел: +62 274 560300, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4326-0649>.



*Н.А. Авксентьев<sup>1,2,3</sup>, А.С. Макаров<sup>3</sup>, Н.Н. Сисигина<sup>1,2</sup>*

## Моделирование вклада расширения практики применения современных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

<sup>1</sup>Научно-исследовательский финансовый институт Минфина России, Москва

<sup>2</sup>Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС, Москва

<sup>3</sup>ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва

С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», основная цель которого — снижение смертности населения от злокачественных новообразований к 2024 г.

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта по борьбе с онкологическими заболеваниями.

**Материалы и методы.** На основе предложенной методики оценивались эффекты от расширения практики применения в лечении немелкоклеточного рака легкого осимертиниба (в первой линии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ рака) и дурвалумаба (в консолидирующей терапии нерезектабельных местнораспространенных форм заболевания после химиолучевой терапии и в первой линии распространенного мелкоклеточного рака легкого) на показатели смертности и одногодичной летальности. При моделировании общей выживаемости когорт пациентов, получающих варианты сравнения, использовались данные зарубежных клинических исследований.

**Результаты.** Лечение дурвалумабом и осимертинибом по рассматриваемым показателям в России дополнительно показано 4 053 и 1 596 пациентам ежегодно. Если все они станут получать данные лекарственные препараты, смертность от новообразований может быть снижена на 1 682 случая за три года (508 случаев в 2023 г., 644 случая в 2024 г. и 531 случай в 2025 г.). Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого способно снизить одногодичную летальность от всех злокачественных новообразований на 0,10 процентных пункта, а среди больных раком легкого — на 1,12 процентных пункта.

**Выводы.** Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения рака легкого в разных клинических ситуациях ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

**Ключевые слова:** смертность от злокачественных новообразований; рак легкого; дурвалумаб; осимертинб

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Моделирование вклада расширения практики применения современных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вопросы онкологии, 2023;69(3):538–548. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548

### Введение

В Российской Федерации (РФ) злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смерти, занимая второе место в структуре смертности после болезней системы кровообращения [13]. Смертность от новообразований, в т. ч. злокачественных, в РФ в 2021 г. составила 194,1 случая на 100 тыс. населения [17]. В структуре смертности населения РФ от ЗНО наибольший удельный вес приходится на ЗНО трахеи, бронхов и легких — 16,8 % [13], кроме того, данная нозология характеризуется достаточно высокой одногодичной летальностью (47,2 %) [14] и низкой долей пациентов, состоящих на учете пять и более лет (45,0 %) [14]. Существенный вклад ЗНО трахеи, бронхов и легких в показатели смертности обуславливает актуальность совершенствования методов оказания медицинской помощи, а также расширения ее доступности для пациентов.

В последние годы появились лекарственные препараты, способные значительно улучшить прогноз для пациентов в определенных клини-

**Таблица 1. Фактические и целевые значения показателей, установленных в ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями»**

	2018	2019	2020	2021	2022*	2023*	2024*
Смертность от новообразований, в т. ч. злокачественных, случаев на 100 тыс. населения	199,9	199,5	202	194,1	198,5	196,8	195,1
Удельный вес больных, состоящих на учете пять и более лет, %	53,9	55	56,6	57,4	56,7	57,2	60
Одногодичная летальность больных с ЗНО, %	22,5	21	20,6	20,3	18,8	18,1	17,3
Доля злокачественных новообразований, выявляемых на ранних стадиях, %	55,6	57,9	56,3	57,9	61,2	62,3	63

Примечание: \* — целевые показатели, источник: факт [17], цель [16].

**Таблица 2. Рассматриваемые клинические ситуации и препараты сравнения**

Клиническая ситуация	Рассматриваемый препарат	Вариант сравнения (стандартная терапия)	Сравнительная эффективность
Нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ у пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после ХЛТ на основе препаратов платины [11]	Дурвалумаб	Отсутствие терапии	ОР смерти для дурвалумаба по сравнению с отсутствием терапии: 0,72 (95 % ДИ: 0,59–0,89) [8]
Первая линия терапии распространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ [12]	Осимертиниб	Эрлотиниб или gefитиниб (по выбору врача)	ОР смерти для осимертиниба по сравнению с эрлотинибом или gefитинибом: 0,8 (95 % ДИ: 0,64–1,00, p = 0,046) [7]
Первая линия терапии распространенного МРЛ [11]	Дурвалумаб + этопозид + цисплатин или карбоплатин (по выбору исследователя)	Этопозид + цисплатин или карбоплатин (по выбору врача)	ОР смерти для дурвалумаба по сравнению с этопозидом + цисплатином или карбоплатином: 0,75 (95 % ДИ: 0,62–0,91, p = 0,0032) [4]

Примечание: ОР — отношение рисков (англ. *hazard ratio, HR*), ДИ — доверительный интервал.

ческих ситуациях и, как следствие, позволяющие снизить смертность от ЗНО. Примерами таких подходов являются иммуноонкологические препараты (например, дурвалумаб, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб и другие) и таргетная или молекулярно-направленная терапия (например, осимертиниб, алектиниб, кризотиниб и прочие препараты, воздействующие на различные драйверные мутации в опухоли) [10].

С 2019 г. в Российской Федерации реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», в котором установлены цели по снижению смертности от новообразований (в том числе злокачественных), росту удельного веса больных с ЗНО, состоящих на учете более пяти лет, увеличению доли ЗНО, выявляемых на ранних стадиях, снижению одногодичной летальности больных с ЗНО (табл. 1).

Благодаря реализации Федерального проекта доступ пациентов к инновационным лекарственным препаратам для лечения рака легкого увеличивается. В частности, по данным предоставленным производителем на октябрь 2022 г., 1 109 пациентов получали осимертиниб в первой линии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ (позитивный рецептор эпидермального фактора роста — *epidermal growth factor receptor mutation-positive*) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), 525 пациентов были обеспечены терапией дурвалумабом при нерезектабельном местнораспространенном НМРЛ и 97 пациентов — дурвалумабом в первой линии терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). Однако с практической точки зрения интерес представляет оценка вклада дальнейшего расширения практики использованиякупаемых инновационных и дорогостоящих лекарственных препаратов в достижение целей Федерального проекта.

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого (на примере осимертиниба и дурвалумаба) на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

Целью исследования является оценка эффектов от расширения применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого (на примере осимертиниба и дурвалумаба) на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями».

## Материалы и методы

В ходе текущего исследования мы проводили расчеты на примере двух инновационных противоопухолевых препаратов, направленных на лечение рака легкого — дурвалумаба и осимертиниба. Их использование предусмотрено актуальной версией клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака легкого в нескольких клинических ситуациях [10] (табл. 2).

В основе методики оценки вклада применения современных лекарственных препаратов в показатели Федерального проекта лежал подход, описанный ранее в работе Авксентьев и др. (Авксентьев Н., Сисигина Н., Фролов М. и др. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – №. 6. – С. 768-776). Концепция данной методики отражена на рис. 1.

**Таблица 3. Скорректированные целевые уровни смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных)**

	2021 (факт)	2022	2023	2024	2025
Смертность от новообразований (в т.ч. злокачественных), случаев на 100 тыс. населения	194,10	192,55	190,90	189,25	189,25
Число смертей, которое необходимо предотвратить (относительно 2021 г.) для достижения целевого показателя По смертности от новообразований*	-	2 264	4 670	7 075	7 075
Одногодичная летальность от ЗНО	20,3 %	18,8 %	18,1 %	17,3 %	17,3 %
Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить (относительно 2021 г.) для достижения целевого показателя по одногодичной летальности от ЗНО**	-	7 073	10 373	14 146	14 146

Примечание: \* — рассчитано как произведение среднегодовой численности населения на разницу между смертностью от новообразований (в т. ч. злокачественных) на 100 тыс. населения в 2021 г. и целевыми значениями показателя в 2022–2025 гг.; \*\* — рассчитано как произведение разницы между показателями одногодичной летальности в 2021 г. и целевыми значениями в 2022–2025 гг. на численность диагностированных ЗНО в предшествующем году. Источник: рассчитано авторами

Предположим, что ежегодно к терапии инновационным препаратом могут приступить 1 000 пациентов. Учитывая значения оценок общей выживаемости, полученные в клинических исследованиях, возможно рассчитать, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца первого года: 831 пациент в случае применения современного препарата, а в когорте получавших стандартную терапию — 746 пациентов. Таким образом, количество предотвращенных смертей за первый год оценивается в  $831 - 746 = 85$  случаев.

К концу второго года в данной когорте больных будут живы 663 больных при применении инновационного препарата и 553 — при стандартной терапии. Т. е. при применении инновационного лекарственного препарата за второй год умрут  $831 - 663 = 168$  чел., а при использовании стандартной терапии —  $746 - 553 = 193$  чел. В итоге число предотвращенных смертей в данной когорте при использовании современного препарата во второй год составит  $193 - 168 = 25$  чел. К ним необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при применении нового препарата у больных, которые приступили к терапии во второй год — 85 случаев. Всего за второй год число предотвращенных смертей составит  $25 + 85 = 110$  случаев. Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет.

Далее полученное число предотвращенных смертей делится на оценку числа смертей, которые необходимо предотвратить в текущем году относительно базового года анализа, чтобы достичь целевого показателя смертности населения от новообразований (см. далее табл. 3).

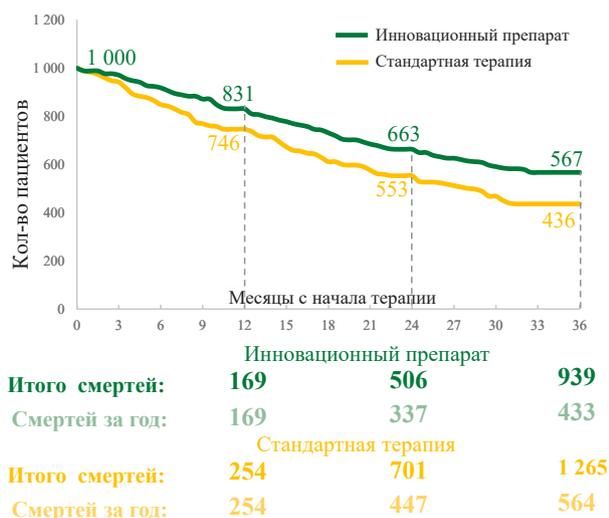


Рис. 1. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных

По сравнению с опубликованной ранее методикой, были внесены следующие изменения:

Во-первых, методика была доработана для учета дополнительного целевого показателя Федерального проекта — одногодичной летальности.

Во-вторых, при оценке вклада дурвалумаба по показанию нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после химиолучевой терапии с применением препаратов платины, использовались обновленные пятилетние данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) PACIFIC [8].

В-третьих, были рассчитаны дополнительные расходы на лекарственную терапию больных с использованием современных препаратов, исходя из зарегистрированных цен и данных о выживаемости без прогрессирования пациентов, получавших терапию вариантами сравнения в соответствующих клинических исследованиях (в работе Н. Авксентьева и соавт. [9] оценка дополнительных затрат не была представлена).

В-четвертых, учитывалась фактическая обеспеченность пациентов осимертинибом и дурвалумабом в текущей практике. Таким образом, вклад применения препаратов и анализ влияния на бюджет рассчитывались в части расширения практики применения препаратов от уровня октября 2022 г. до расчетного потенциального числа больных.

В-пятых, по сравнению с работой Н. Авксентьева и соавт. [9], мы рассмотрели случай применения дурвалумаба у больных распространенным МРЛ. Несмотря на то, что в литературе имеются оценки от применения данного препарата для лечения МРЛ [18], для обеспечения сопоставимости результатов мы провели такую оценку на основе единой методологии. При этом данные об общей выживаемости больных при использовании дурвалумаба по сравнению со стандартной терапией (этопозид + цисплатин или карбоплатин по выбору исследователя) были взяты из исследования CASPIAN [4].

Наконец, при сопоставлении результатов анализа в части ожидаемого количества предотвращенных смертей с необходимым снижением смертности для достижения целевых показателей ФП по смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) использовались скорректированные целевые показатели. Поскольку на момент проведения исследования не были опубликованы обновленные целевые значения Федерального проекта, а фактические показатели смертности от новообразований достигли своих целевых значений по итогам 2021 г., мы предполагали, что целевой тренд на снижение смертности от новообразований останется неизменным, при этом абсолютные целевые значения будут скорректированы таким образом, чтобы обеспечить такое же относительное изменение год к году (в процентах), как и предполагалось при разработке федерального проекта (табл. 3).



Рис. 2. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать консолидирующую терапию местнораспространенного НМРЛ дурвалумабом

Примечание: \* — экспертная оценка

**Таблица 4. Вклад расширения практики применения дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии нерезектабельного местнораспространенного НМРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»**

Показатель	2023 год	2024 год	2025 год	Итого
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	148	192	211	550
Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели	4 670	7 075	7 075	18 820
Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований	3,16 %	2,71 %	2,99 %	2,92 %
Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев	148	148	148	443
Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности	10 373	14 146	14 146	38 665
Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности	1,42 %	1,04 %	1,04 %	1,14 %
Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	20,27 (-0,03)	20,27 (-0,03)	20,27 (-0,03)	
Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	46,86 (-0,34)	46,86 (-0,34)	46,86 (-0,34)	

Примечание: \* — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года.

### Результаты

Консолидирующая терапия нерезектабельно-го местно-распространенного НМРЛ. Ежегодно до 2 228 пациентов с нерезектабельным местнораспространенным НМРЛ могут быть пролечены консолидирующей терапией дурвалумабом (рис. 2). С учетом фактической обеспеченности препаратом по данному показанию (525 чел.), потенциал для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию составляет до 1 703 пациента в год.

Если, начиная с 2023 г. ежегодно, все 1 703 пациента, которым потенциально показана терапия дурвалумабом, будут начинать консолидирующую терапию местнораспространенного НМРЛ данным препаратом, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 148 смертей. В 2024 г. смертность данной когорты по сравнению со смертностью в варианте

отсутствия терапии дополнительно снизится на 44 случая, кроме того, будут сохранены 148 жизней среди новых пациентов, приступивших к терапии дурвалумабом в 2024 г. В 2025 г. в когорте, приступившей к лечению в 2023 г., оценка предотвращенного количества смертей составляет 19 случаев, 44 случая — в когорте, приступившей к лечению в 2024 г. и 148 случаев — в когорте новых пациентов, приступивших к лечению в 2025 г. В итоге к 2025 г. общее количество предотвращенных смертей за трехлетний период составит 550 случаев. Подобное снижение смертности позволит внести 2,7–3,2 % вклад в достижение скорректированного целевого показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (148–211 предотвращенных смертей в год при использовании осимертиниба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 4).

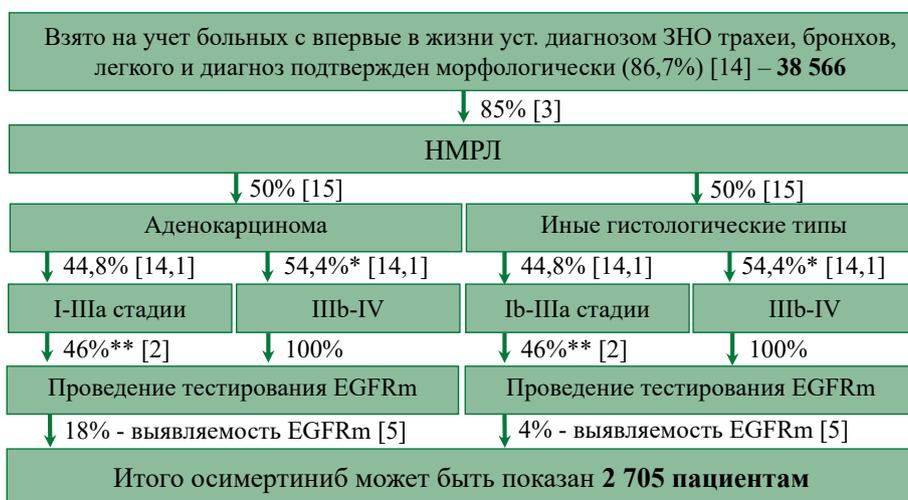


Рис. 3. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать терапию осимертинибом по показанию: «первая линия терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого в случае наличия в опухолевых клетках мутации в гене EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21) у взрослых пациентов»

Примечание: \* — без учета пациентов, у которых стадия не была установлена, \*\* — вероятность рецидива.

Таблица 5. Вклад расширения практики применения осимертиниба в первой линии местно-распространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»

Показатель	2023 год	2024 год	2025 год	Итого
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	94	239	154	487
Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели	4 670	7 075	7 075	18 820
Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований	2,02 %	3,38 %	2,18 %	2,59 %
Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев	69	69	69	206
Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности	10 373	14 146	14 146	38 665
Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности	0,67 %	0,49 %	0,49 %	0,53 %
Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	20,29 (-0,01)	20,29 (-0,01)	20,29 (-0,01)	
Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	47,04 (-0,16)	47,04 (-0,16)	47,04 (-0,16)	

Примечание: \* — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения осимертиниба, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года.

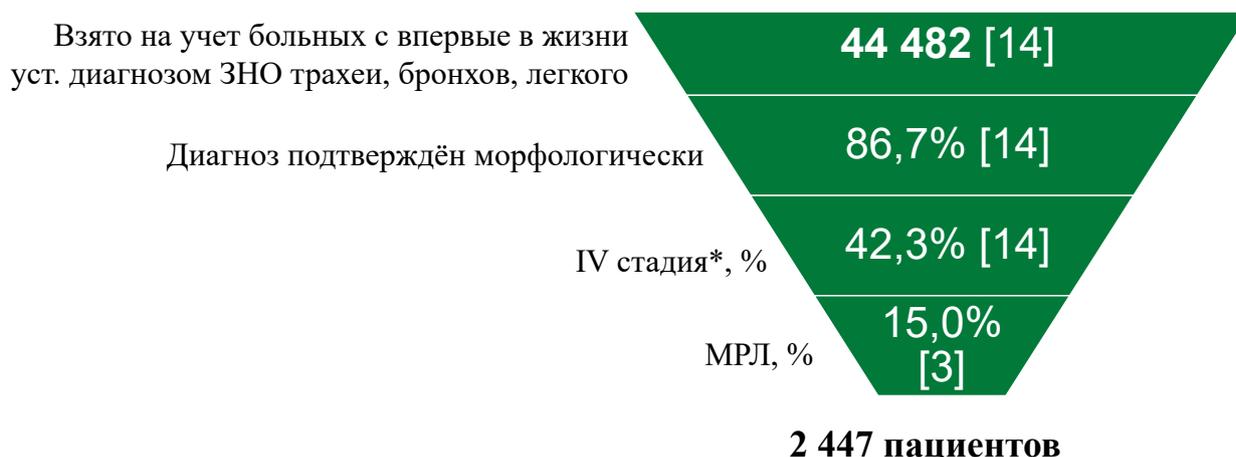


Рис. 4. Прогноз численности когорты пациентов, которые могли бы ежегодно начинать терапию дурвалумабом первой линии распространенного МРЛ

\* В целевой популяции исследований учитывались только пациенты с IV стадией опухолевого процесса, поскольку в РКИ CASPIAN большая часть пациентов (90 %) находилась на IV стадии

Применение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии местнораспространенного НМРЛ позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 148 чел., что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО на 0,03 процентных пункта<sup>1</sup> (с 20,30 % до 20,27 % в 2021 г.). Это соответствует 1,0–1,4 % от необходимого снижения одногодичной летальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (148 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого, благодаря практике расширения применения дурвалумаба возможно снижение одногодичной летальности на 0,34 процентных пункта<sup>2</sup> (с 47,20 % до 46,86 %, табл. 4).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию (с учетом ограничения длительности терапии дурвалумабом в один год и экономии затрат на лечение пациентов в последующих линиях терапии НМРЛ при более низкой вероятности их прогрессирования) составляет 20,8 млрд руб. за период трех лет (7,0 млрд руб. — в 2023 г., 6,9 млрд руб. — в 2024 г. и 6,9 млрд руб. — в 2025 г.).

*Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического EGFRm+ НМРЛ.* Ежегодно до 2 705 диагностированных пациентов с местнораспространенным или метастатическим EGFRm+ НМРЛ могут быть пролечены с использованием осимертиниба в первой линии (рис. 3). С учетом фактической обеспеченности препаратом осимертиниб (1 109 чел.), потенциал для расширения практики применения препарата по рассматриваемому показанию составляет до 1 596 пациентов в год.

Если, начиная с 2023 г., ежегодно все 1 596 пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией в гене EGFR получают в первой линии терапию осимертинибом, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 94 смерти. В 2024 г. смертность данной когорты по сравнению со стандартной терапией дополнительно снизится на 145 случаев, кроме того, удастся сохранить 94 жизни среди новых пациентов, которые приступили к терапии осимертинибом вместо стандартных EGFR ингибиторов в 2024 г. Аналогичные оценки также были про-

ведены и за 2025 г. В итоге за три года общее количество предотвращенных смертей составит 487 случаев. Подобное снижение смертности позволит внести 2,0–3,4 % вклад в достижение целевого скорректированного показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (94–239 предотвращенных смертей в год при использовании осимертиниба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 5).

Применение осимертиниба вместо стандартных анти-EGFR препаратов позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 69 чел. в год, что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО с фактических 20,30 % в 2021 г. до 20,29 %, т. е. на 0,01 процентных пунктов<sup>3</sup>. Это соответствует 0,5–0,7 % от необходимого снижения одногодичной летальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (69 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого благодаря практике расширения применения осимертиниба возможно снижение одногодичной летальности на 0,16 процентных пункта<sup>4</sup> (с 47,20 % до 47,04 %) (табл. 5).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения осимертиниба по рассматриваемому показанию (с учетом экономии затрат на закупку стандартной анти EGFR-терапии и лечение пациентов в последующих линиях терапии НМРЛ) составляет 15,6 млрд руб. за период трех лет (3,1 млрд руб. — в 2023 г., 5,5 млрд руб. — в 2024 г. и 7,0 млрд руб. — в 2025 г.).

*Первая линия распространенного МРЛ.* Ежегодно до 2 447 вновь диагностированных пациентов с распространенным МРЛ могут быть пролечены с использованием дурвалумаба (рис. 4). С учетом фактической обеспеченности препаратом дурвалумаб по данному показанию (97 чел.), потенциал для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию составляет до 2 350 пациента в год.

Если, начиная с 2023 г., ежегодно все 2 350 пациентов, которым потенциально показана терапия дурвалумабом, будут начинать терапию первой линии распространенного МРЛ с использованием данного препарата, то уже в 2023 г. удастся предотвратить 266 смертей.

<sup>1</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (148), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

<sup>2</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (148), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

<sup>3</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (69), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

<sup>4</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (69), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

**Таблица 6. Вклад расширения практики применения дурвалумаба в качестве первой линии распространенного МРЛ в достижение скорректированных целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»**

Показатель	2023 год	2024 год	2025 год	Итого
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	266	214	165	644
Число смертей, которое необходимо предотвратить для достижения цели	4 670	7 075	7 075	18 820
Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований	5,69 %	3,02 %	2,33 %	3,42 %
Возможное кол-во предотвращенных смертей за первый год с момента постановки диагноза, случаев	266	266	266	797
Число смертей в течение первого года после постановки диагноза, которое необходимо предотвратить для достижения цели по одногодичной летальности	10 373	14 146	14 146	38 665
Вклад в достижение целевого показателя по одногодичной летальности	2,56 %	1,88 %	1,88 %	2,06 %
Одногодичная летальность при ЗНО (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	20,24 (-0,06)	20,24 (-0,06)	20,24 (-0,06)	
Одногодичная летальность при раке трахеи, бронхов, легкого (снижение от уровня 2021 г.)*, % (процентных пунктов)	46,59 (-0,61)	46,59 (-0,61)	46,59 (-0,61)	

Примечание: \* — при условии изменения показателя от фактического уровня 2021 г. только за счет расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию, без учета влияния иных факторов; результаты приведены на конец года

**Таблица 7. Вклад расширения практики применения осимертиниба и дурвалумаба по всем рассмотренным показаниям в достижение скорректированного целевого показателя по смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных)**

Показатель	2023 год	2024 год	2025 год	Итого
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	508	644	531	1 682
Вклад в достижение целевого показателя по смертности от новообразований	10,87 %	9,10 %	7,50 %	8,9 %
Дополнительный объем финансирования, млрд руб.	18,9	22,9	25,1	66,9
Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб.	37,21	35,49	47,39	39,76
Дурвалумаб (НМРЛ)	47,31	36,11	32,58	37,76
Осимертиниб	32,71	23,07	45,61	32,06
Дурвалумаб (МРЛ)	33,19	48,84	68,01	47,30

Примечание: результаты приведены на конец года.

С использованием методики, подробно описанной ранее для случая применения дурвалумаба при распространенном НМРЛ, была получена оценка общего числа предотвращенных смертей за три года, которая составила 644 случая. Подобное снижение смертности позволит внести 2,3–5,7 % вклад в достижение скорректированного целевого показателя смертности от новообразований, в т. ч. злокачественных (165–266 предотвращенных смертей в год при использовании дурвалумаба от 4 670–7 075 случаев смерти, которые необходимо предотвратить для достижения целевого показателя, табл. 6).

Применение дурвалумаба в первой линии распространенного МРЛ позволит снизить смертность среди впервые выявленных больных с раком легкого на 266 чел., что эквивалентно снижению одногодичной летальности от всех ЗНО на 0,06 процентных пунктов<sup>5</sup> (с 20,30 % до 20,24 % в 2021 г.). Это соответствует 1,9–2,6 % от необходимого снижения одногодичной ле-

тальности для достижения целевых показателей Федерального проекта (266 предотвращенных смерти в течение первого года после постановки диагноза от 10 373 случаев смертей, которые необходимо предотвратить в 2023 г. или 14 146 случаев в 2024 и 2025 гг.). В части рака легкого благодаря практике расширения применения дурвалумаба возможно снижение одногодичной летальности на 0,61 процентных пункта<sup>6</sup> (с 47,20 % до 46,59 %, табл. 6).

Объем дополнительного финансирования, который необходимо обеспечить для расширения практики применения дурвалумаба по рассматриваемому показанию (с учетом экономии затрат на лечение пациентов в последующих линиях терапии МРЛ при более низкой вероятности их прогрессирования) составляет 30,5 млрд руб. за период трех лет (8,8 млрд руб. в 2023 г., 10,4 млрд руб. в 2024 г. и 11,3 млрд руб. в 2025 г.).

*Совокупный эффект на показатели Федерального проекта по всем рассмотренным кли-*

<sup>5</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (266), разделенное на число впервые выявленных ЗНО в предшествующем 2020 г. (471 517).

<sup>6</sup> Рассчитано как число предотвращенных случаев смерти в течение первого года после постановки диагноза вследствие применения осимертиниба (266), разделенное на число впервые выявленных ЗНО трахеи, бронхов, легкого в предшествующем 2020 г. (43 194).

*ническим ситуациям.* Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба по трем рассмотренным показаниям способно внести существенный количественный вклад в снижение смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных). Общее количество предотвращенных смертей за три года оценивается в 1 682 случая (508 случаев — в 2023 г., 644 случая — в 2024 г. и 531 случай — в 2025 г.), что способно внести вклад в 7,5–10,9 % от необходимого снижения смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) для достижения скорректированного целевого показателя Федерального проекта «Борьба с новообразованиями» (табл. 7).

Полученные оценки также позволяют рассчитать стоимость одной предотвращенной смерти, которая при использовании рассматриваемых препаратов составляет 37,76 млн руб. при применении дурвалумаба (по показанию нерезектабельный местнораспространенный НМРЛ), 32,06 млн руб. — при применении осимертиниба по рассматриваемому показанию и 47,30 млн руб. — при применении дурвалумаба (по показанию первая линия терапии распространенного МРЛ). В среднем стоимость одной сохраненной жизни при использовании всех трех препаратов оценивается в 39,76 млн руб.

Применение осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого также способно оказать влияние на краткосрочные показатели результативности оказания онкологической помощи: снизить годовую летальность от всех ЗНО на 0,10 процентных пункта (что является 3,4–4,6 % от вклада, необходимого для достижения целевых показателей Федерального проекта), а среди пациентов с раком легкого — на 1,12 процентных пункта.

### Обсуждение

По результатам исследования мы установили, что использование современных лекарственных препаратов, включенных в актуальные российские клинические рекомендации, позволяет внести количественно измеримый вклад в достижение скорректированных целей Федерального проекта. При этом по сравнению с предыдущими работами [9, 18] мы оценили резерв от расширения доступности новых препаратов от текущей доступности данных вариантов лечения, которая, к сожалению, остается неполной.

Для расширения практики применения рассмотренных лекарственных препаратов с учетом 100 % охвата всех возможных пациентов терапией потребуется дополнительно 66,9 млрд руб., что составляет 16 % от объема финансового обеспечения мероприятий по оказанию медицинской помощи в соответствии с клинически-

ми рекомендациями, заложенного в ФП в 2023–2025 гг. (140 млрд руб. в год). Таким образом, объем необходимого дополнительного финансирования соразмерен объему доступных средств.

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать следующие ограничения:

Во-первых, предложенная нами методика основывается на результатах, полученных в ходе клинических исследований за рубежом. Эффективность рассмотренных вариантов терапии в российской реальной практике может отличаться в связи с отличиями в исходных характеристиках пациентов, а также методов их ведения.

Во-вторых, хотя расчет потенциального числа пациентов, которым показаны лекарственные препараты, основан на данных статистики и достоверных эпидемиологических исследованиях, такие оценки нельзя считать в высокой степени точными. Кроме того, не все больные НМРЛ в реальной практике проходят тестирование на наличие мутации EGFR; не все пациенты, которым показано химиолучевое лечение по поводу нерезектабельного местно-распространенного НМРЛ, его получают. В итоге эффект от расширения доступности оцениваемых препаратов может быть несколько переоценен. С другой стороны, при расчете численности пациентов, доступных для терапии дурвалумабом, учитывались только впервые выявленные больные на 3–4 стадиях болезни. В действительности, часть пациентов, выявленных на ранних стадиях, может претендовать на дурвалумаб при рецидиве болезни, что увеличивает целевую популяцию пациентов и потенциальный эффект от применения данного препарата. Доля рецидивирующих пациентов от общей численности целевой популяции оценивается в 25–30 %.

Наконец, для принятия взвешенных решений о распределении доступных ресурсов Федерального проекта «Борьба с новообразованиями» необходимо иметь полную картину по всем доступным вариантам лечения и их влиянию на результативность лечения, однако в настоящем исследовании были рассмотрены только два препарата по трем показаниям. В связи с этим одним из направлений дальнейших исследований видится проведение подобного анализа для всех инновационных опций лекарственной терапии рака легкого, включенных в клинические рекомендации и характеризующихся статистически достоверными преимуществами в общей выживаемости больных.

### Выводы

1. Применение некоторых инновационных онкологических препаратов для борьбы с раком легкого ведет к доказанному снижению смертности населения от ЗНО.

2. Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба по трем рассмотренным показаниям способно предотвратить до 1 682 случаев смерти за три года (508 случаев — в 2023 г., 644 случая — в 2024 г. и 531 случай — в 2025 г.), что внесет вклад в 7,5–10,9 % от необходимого снижения смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) для достижения скорректированного целевого показателя Федерального проекта «Борьба с новообразованиями».

3. Расширение практики применения осимертиниба и дурвалумаба в поздних стадиях рака легкого способно снизить одногодичную летальность от всех ЗНО на 0,10 процентных пункта (что является 3,4–4,6 % от вклада, необходимого для достижения целевых показателей Федерального проекта), а среди пациентов с раком легкого на 1,12 процентных пункта.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### *Финансирование*

Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС.

#### *Участие авторов*

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):506-518. doi:10.21037/tlcr.2020.03.40.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):719–27. doi:10.1016/S1470-2045(06)70804-X.
- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51-65. doi:10.1016/S1470-2045(20)30539-8.
- Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Konstantin Konstantinovich L, et al. Determining the Prevalence of EGFR Mutations in Asian and Russian Patients (PTS) with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ANSCLC) of Adenocarcinoma (ADC) and Non-Adc Histology: Ignite Study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015;26:i29. doi:10.1093/annonc/mdv050.01.
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2450-6. doi:10.1200/JCO.2007.14.4824.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662.
- Spigel DR, Fivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301–1311. doi:10.1200/JCO.21.01308.
- Авксентьев Н., Сисигина Н., Фролов М. и др. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии.* 2021;67(6):768–76 [Avxentyev N, Sisigina N, Frolov M, Makarov A. Analysis of novel antineoplastic drugs treatment impact on the federal project «cancer control» goals achievement. *Problems in oncology.* 2021;67(6):768–76 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. 2022;24(3):269–304 [Laktionov KK, Artamonova EV, Borisova TN, et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. 2022;24(3):269–304. (In Russ.)]. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4). doi:0.26442/18151434.2022.3.201848.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Имфинзи (дурвалумаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. [Instructions for medical use of the pharmaceutical product Imfinzi (durvalumab). State registry of medicinal products of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Internet]. (In Russ.)]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1ac0a5d2-3904-4113-a7deca73f42df281](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ac0a5d2-3904-4113-a7deca73f42df281).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Тагриссо (осимертиниб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. [Instructions for medical use of the pharmaceutical product Tagrisso (osimertinib). State registry of medicinal products of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Internet]. (In Russ.)]. Available from: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9a5ab6b9-3bbb-4fc7-a7af-41d1d99e2786](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a5ab6b9-3bbb-4fc7-a7af-41d1d99e2786).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2022:250 [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical

Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:250 (In Russ.).

14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2022:236 [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. State of Cancer Care in Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022:236 (In Russ.).]
15. Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В. и др. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. Медицинский Совет. 2019;(10):92–8 [Marinichenko NV, Laktionov KK, Nazarenko AV, et al. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. Medical Council. 2019;(10):92–8 (In Russ.)] doi:10.21518/2079-701x-2019-10-92-98.
16. Постановление Правительства РФ от 31 марта 2021 г. N 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». [Электронный ресурс]. [Decree of the Government of the Russian Federation of March 31, 2021 N 512 «On Amendments to the State Program of the Russian Federation «Development of Healthcare»». [Internet] (In Russ.). Available from: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202104070027?index=6&rangeSize=1>.
17. Росстат — ЕМИСС. [Электронный ресурс]. [Rosstat – EMISS [Internet] (In Russ.). Available from: <https://www.fedstat.ru/>.
18. Ряженов В. В., Орлов С. В., Ивахненко О. И. Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого. Современная онкология. 2022;24(1):30–40 [Ryazhenov VV, Orlov SV, Ivakhnenko OI. Assessment of the impact of the use of durvalumab for the treatment of advanced small cell lung cancer on the achievement of the target «reduction in mortality from neoplasms». Journal of Modern Oncology. 2022;24(1):30–40. (In Russ.).] doi:10.26442/18151434.2022.1.201498.

Поступила в редакцию 26.01.2023  
 Прошла рецензирование 16.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023 г.

N.A. Avxentyev<sup>1,2,3</sup>, A.S. Makarov<sup>3</sup>, N.N. Sisigina<sup>1,2</sup>

### Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project «Cancer control»

<sup>1</sup>The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Institute for Social Analysis and Forecasting of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Health and Market Access Consulting Limited Liability Company, Moscow, the Russian Federation

**Introduction.** Since 2019, the Russian Federation has been implementing the Federal Project «Cancer Control», the main goal of which is to reduce the mortality rate from malignant neoplasms by 2024.

**Aim.** To evaluate the potential effects of broadening the usage of novel antineoplastic drugs for lung cancer on the key performance indicators of the Federal Project.

**Materials and methods.** We used previously described methodology to assess impact of expanding use of osimertinib (as a first-line treatment for locally advanced or metastatic EGFRm+ NSCLC) and durvalumab (as a maintenance treatment of unresectable locally advanced NSCLC after CRT and advanced SCLC in first line) on mortality from malignant neoplasms and one-year mortality rates. Data from foreign clinical trials were employed to model the overall survival of patient groups that received considered treatment options.

**Results.** In Russia, durvalumab and osimertinib could be additionally indicated for 4,053 and 1,596 patients annually, respectively. If all of them are treated with the recommended drugs, the number of neoplasm-related mortalities could decrease by 1,682 cases in three years (508 cases in 2023, 644 cases in 2024, and 531 cases in 2025). Expanding the utilization of osimertinib and durvalumab in late-stage lung cancer could reduce one-year mortality from all malignant neoplasms by 0.10 pp and among lung cancer patients by 1.12 pp.

**Conclusion.** Using novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment in different clinical situations leads to quantitative reduction in cancer mortality in Russia.

**Keywords:** cancer mortality; lung cancer; durvalumab; osimertinib

**For citation:** Avxentyev NA, Makarov AS, Sisigina NN. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the federal project «Cancer Control». *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):538–548. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548

### Сведения об авторах

*Авксентьев Николай Александрович*, советник, ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2; науч. сотр., Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1; главный исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Россия, 109378, Москва, Волгоградский пр-кт, д. 157 к. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru).

*Макаров Александр Сергеевич*, ведущий исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Россия, 109378, Москва, Волгоградский пр-кт, д. 157 к. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, [am@health-ma.ru](mailto:am@health-ma.ru).

*Сисигина Наталья Николаевна*, мл. науч. сотр., «ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»; Россия, 127006 Москва, Настасьинский переулок, 3, стр. 2;

науч. сотр., Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС; Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1, Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, [sisigina@nifi.ru](mailto:sisigina@nifi.ru).

*Avxentyev Nikolay Alexandrovich*, Adviser, The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation; 3, bld. 2 Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Assistant, Institute for Applied Economic Research of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Av., Moscow, 119571, Russia; Senior Research Associate, LLC Health and Market Access Consulting; 157, bld.1 Volgogradskiy Av., Moscow, 109378, Russia, email: [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>.

*Makarov Aleksandr Sergeevich*, Leading Researcher, LLC Health and Market Access Consulting; 157, bld.1 Volgogradskiy Av., Moscow, 109378, Russia. email: [am@health-ma.ru](mailto:am@health-ma.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>.

*Sisigina Natalia Nikolaevna*, Junior Research Assistant, The Federal State Budgetary Institution Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation; 3, bld. 2 Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Assistant, Institute for Applied Economic Research of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Av., Moscow, 119571, Russia, email: [sisigina@nifi.ru](mailto:sisigina@nifi.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>.



*Л.А. Крамынин, М.С. Моталкина, Л.В. Филатова,  
 И.С. Зюзгин, А.С. Артемьева*

## Лимфоматоидный папулез у пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай

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

**Введение.** Лимфоматоидный папулез — крайне редкое заболевание кожи, которое встречается с частотой 1,2–1,9 случаев на 1 млн чел. в год и имеет очень благоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость составляет около 100 %. Однако у таких пациентов имеется повышенный риск развития вторичных опухолей по сравнению с общей популяцией. Наиболее часто с лимфоматоидным папулезом ассоциированы грибовидный микоз и кожная или системная анапластическая крупноклеточная лимфома. Случаи возникновения лимфоматоидного папулеза и лимфомы Ходжкина у одного пациента носят единичный характер, что делает их уникальными и требует мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к лечению и наблюдению.

**Описание случая.** В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с лимфоматоидным папулезом, на фоне которого возникла и дважды рецидивировала классическая лимфома Ходжкина. Лимфома возникла у пациента через 9 лет после дебюта лимфоматоидного папулеза, затем через 7 лет возник первый рецидив и еще через 4 года — второй. Пациенту была проведена противоопухолевая химиотерапия ABVD в дебюте заболевания и при возникновении первого рецидива, и вторая линия терапии DNAP + брентуксимаб ведотин — при возникновении второго рецидива. На фоне противоопухолевой химиотерапии кожные проявления лимфоматоидного папулеза никак не изменялись, однако, после введения брентуксимаба ведотина все кожные проявления полностью исчезли и вновь возникли только спустя 3 мес.

**Заключение.** Представленный клинический случай заставляет задуматься о возможной патогенетической ассоциации лимфоматоидного папулеза и лимфомы Ходжкина, что требует дальнейшего накопления клинического материала и последующего анализа данных.

**Для цитирования:** Крамынин Л.А., Моталкина М.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С. Лимфоматоидный папулез у

пациента с рецидивирующей лимфомой Ходжкина: клинический случай. Вопросы онкологии. 2023;69(3):549–554. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-549-554

### Введение

Лимфоматоидный папулез (ЛП) — крайне редкое заболевание кожи, встречающееся с частотой 1,2–1,9 случаев на 1 млн человек в год [1]. Согласно обновленной классификации лимфоидных новообразований ВОЗ, ЛП, наряду с первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), относится к группе первичных кожных CD30-положительных Т-клеточных лимфолиферативных заболеваний [2]. Причина возникновения заболевания остается неизвестной. Основную роль в патогенезе играет длительная антигенная стимуляция локализованных в коже CD4+ Т-лимфоцитов [3, 4, 5].

Клинически ЛП характеризуется наличием небольших красных или красно-коричневых пятен, узелков или бляшек на коже различных участков тела. Высыпные элементы могут эволюционировать с образованием очагов некроза и формированием изъязвлений или регрессировать в атрофические рубцы и слабо пигментированные пятна, а также проходить бесследно. Развитие кожных изменений с разной скоростью приводит к полиморфной клинической картине. Характерной особенностью данного заболевания является спонтанная регрессия высыпных элементов [6].

ЛП имеет очень благоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость составляет около 100 % [7]. Однако большое количество данных свидетельствует о повышенном риске развития у данных пациентов как гематологических злокачественных новообразований (ГЗН), так и солидных опухолей по сравнению с общей популяцией [6–11]. Наиболее часто с ЛП ассоциированы грибовидный микоз (ГМ) и кожная или системная АККЛ [17]. В этом случае прогноз таких пациентов резко ухудшается [8]. Поэтому необходим повышенный контроль за заболеванием

ем, потенциальная интенсификация лечения, а также более тщательное наблюдение при достижении ремиссии [11]. Примеры сочетания ЛП и лимфомы Ходжкина (ЛХ) у одного пациента носят единичный характер, а их взаимосвязь, вероятно, является случайной, что подтверждается последними литературными данными [11, 17], однако в более ранних источниках ЛХ описана как одно из ассоциированных с ЛП заболеваний [8, 9]. Каждый случай ЛП — большая редкость, а наличие у таких пациентов ЛХ является уникальным и требует мультидисциплинарного и индивидуализированного подхода к лечению и наблюдению. В статье представлен клинический случай пациента с ЛП, на фоне которого возникла и дважды рецидивировала классическая ЛХ.

### Описание клинического случая

Пациент Т., 1978 г.р., без отягощенного аллергологического анамнеза и наследственности по онкологическим и дерматологическим заболеваниям. В 2002 г. впервые заметил высыпания на коже туловища и конечностей, имеющие вид красно-коричневых пятен, узелков и бляшек различной степени выраженности. Кожные проявления сопровождались зудом умеренной интенсивности, самостоятельно разрешались и вновь возникали без определенной причины. Некоторые высыпные элементы проходили бесследно, часть элементов изъязвлялась с дальнейшим формированием рубцов, а другие регрессировали в пигментные пятна. Пациент неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства. Был поставлен диагноз — аллергическая реакция на укусы насекомых, назначена местная терапия топическими глюкокортикостероидами, с временным эффектом.

В августе 2011 г. пациент заметил увеличение шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов с обеих сторон, обратился в региональный онкодиспансер. Была выполнена эксцизионная биопсия правого надключичного лимфоузла, по гистологическому исследованию поставлен диагноз: классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза.

С декабря по май 2012 г. было проведено 6 курсов химиотерапии ABVD, в результате которых был достигнут полный клинический и рентгенологический ответ.

С декабря 2018 г. — периодическое повышение температуры тела до субфебрильных значений, повышенная утомляемость. Во время очередного контрольного обследования по КТ был обнаружен увеличенный подмышечный лимфоузел слева, по ПЭТ КТ — высокая метаболическая активность в нескольких подмышечных лимфоузлах слева, 5 баллов по Deauville. С целью верификации диагноза была

выполнена эксцизионная биопсия 3 подмышечных лимфоузлов слева. По гистологическому анализу строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток соответствовали классической лимфоме Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. С января по март 2018 г. было проведено 2 курса химиотерапии ABVD, в результате которых была достигнута полная ремиссия. С целью консолидации противоопухолевого ответа был проведен курс лучевой терапии — дистанционно облучили левую подмышечную область, СОД 19,8 Гр.

В сентябре 2022 г. увеличился лимфоузел в правой подмышечной области. По ПЭТ КТ выявлена умеренно высокая метаболическая активность в единичном лимфоузле правой подмышечной области, 4 балла по Deauville. Выполнена эксцизионная биопсия лимфоузла правой подмышечной области. По гистологическому заключению — очаговое поражение лимфоузла классической лимфомой Ходжкина. С октября по декабрь 2022 г., в связи с повторным рецидивом заболевания, была проведена 2 линия противоопухолевой терапии: 2 курса ДНАР + брентуксимаб ведотин, выполнен лейкоцитаферез для проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток с целью консолидации ремиссии. В результате проведенного лечения был достигнут полный метаболический ответ: по данным ПЭТ КТ в декабре 2022 г. не было выявлено очагов с высокой метаболической активностью.

За весь период с 2002 по 2022 гг. изменения на коже рецидивировали и регрессировали самостоятельно, а периоды обострений и ремиссий не имели четкой периодичности. В октябре 2022 г. обострение было крайне выраженным, однако после проведенного лечения 2 курса ДНАР + брентуксимаб ведотин — все кожные проявления полностью исчезли.

В январе 2023 г. пациент был госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для проведения курса высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. При поступлении общее состояние было удовлетворительным, В-симптомы отсутствовали. При осмотре на коже туловища, верхних и нижних конечностей, лица, волосистой части головы отмечались многочисленные полиморфные эритематозные папулы, некоторые с участками изъязвления, гипер- и гипопигментные пятна и атрофические рубчики (см. рис. 1, а — в). Все кожные проявления не сопровождались зудом или болезненностью.

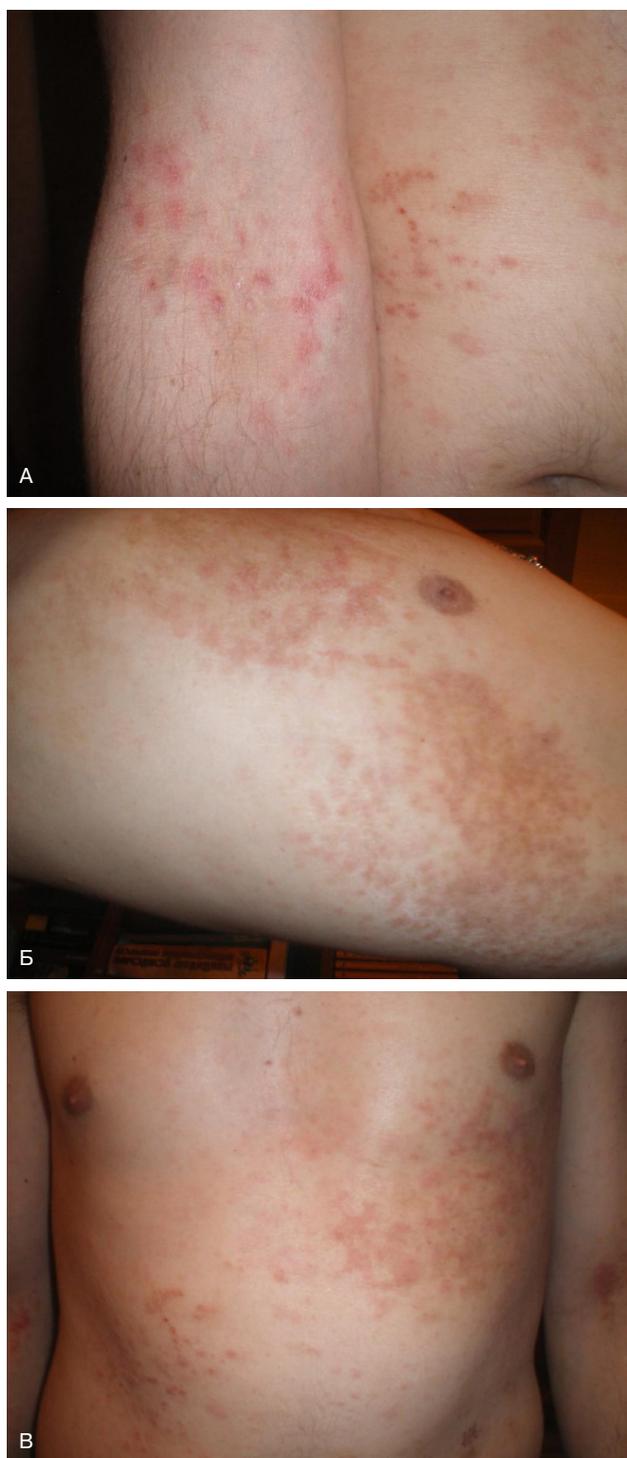


Рис. 1. Эритематозные папулы с участками изъязвления на коже передней поверхности верхних конечностей и передней брюшной стенки (а), макуло-папулезная сыпь на коже груди, живота и боковой поверхности туловища (б, в)

При осмотре слизистых оболочек патологии выявлено не было, периферические лимфоузлы не пальпировались. По данным общего и биохимического анализов крови, ЭКГ, ЭхоКГ, все показатели оставались в пределах референсных значений. По данным КТ признаков возобновления лимфомы также не было обнаружено. С целью верификации патологических высыпаний была выполнена панч-биопсия кожи передней

грудной стенки. Гистологический анализ в лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: фрагмент кожи с полосовидным периаднексальным и периваскулярным смешанноклеточным инфильтратом в верхних и средних отделах дермы, без выраженного эпидермотропизма. Инфильтрат состоит из малых лимфоцитов, гистиоцитов, дендритных клеток, неравномерно расположенных эозинофилов, среди которых определяются немногочисленные крупные клетки с чертами иммунобластов и клеток Ходжкина и Рид-Штернберга. Морфологическая картина может соответствовать поражению кожи при классической лимфоме Ходжкина, для исключения лимфоматоидного папулеза рекомендуется консультация дерматолога/дерматопатолога.

Пациент был проконсультирован дерматопатологом-онкологом, выполнен повторный анализ гистологических препаратов. В готовом гистологическом препарате и препарате, приготовленном из парафинового блока, в эпидермисе наблюдался акантоз. Под эпидермисом — очаговый инфильтрат клиновидной формы, состоящий из лимфоидных клеток малых и средних размеров, более крупных лимфоидных клеток с морфологией иммунобластов, экспрессирующих CD30, эозинофильных лейкоцитов. С учетом данных анамнеза, клинической картины, морфологических изменений в коже и фенотипа опухолевых клеток, был поставлен диагноз лимфоматоидный папулез, тип А. Пациенту было рекомендовано выполнение узкополосного ультрафиолетового облучения кожи (УФО) с последующей системной терапией низкодозовым метотрексатом.

Учитывая, что рецидив лимфомы был представлен только маленьким очажком в одном едва увеличенном подмышечном лимфоузле справа, который был удален, отсутствие признаков возобновления лимфомы после x2 ДНАР + брентуксимаб ведотин, а также с учетом выявленного ЛП, от проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных клеток решено было отказаться. Пациенту было рекомендовано наблюдение по поводу лимфомы Ходжкина. Спустя три месяца от постановки диагноза ЛП, пациенту был проведен курс УФО кожи, низкодозового метотрексата. После проведенного лечения практически все папулы регрессировали, на коже остались лишь гипо- и гиперпигментированные пятна и атрофические рубчики. По данным КТ, признаков возобновления лимфомы Ходжкина не определялось.

### Обсуждение

Согласно литературным данным, пациенты с ЛП имеют высокий риск развития ГЗН:

вероятность их возникновения на фоне ЛП составляет от 15 до 50 % в различных исследованиях [13–19]. Такой широкий разброс данных может быть обусловлен предвзятостью исследователей при наборе пациентов, различиями в продолжительности наблюдения или в критериях, используемых для диагностики ассоциированного злокачественного новообразования [11]. Среди факторов риска развития вторичных ГЗН на фоне ЛП выделяют мужской пол, пожилой возраст, Эпштейн-Барр вирусную инфекцию, наличие реаранжировки гена Т-клеточного рецептора и наличие нескольких гистологических подтипов ЛП у одного пациента [15–18]. В самом масштабном исследовании ЛП 2019 г., включающем 504 пациентов, оценивался риск развития ГЗН на фоне ЛП. Ассоциированные с ЛП ГЗН наблюдались у 15,5 % пациентов, при этом наиболее частыми из них были ГМ и АККЛ, а ЛХ была выявлена только у 2 из 504 пациентов [11]. Авторы исследования отмечают, что связь ЛП с ГМ и АККЛ является достоверной и подтверждается общей клональностью Т-лимфоцитов в кожных поражениях при этих заболеваниях, что согласуется с ранее опубликованными исследованиями [17–19]. В то же время связь между ЛП и ЛХ, скорее всего, является случайной и не может быть патогенетически обоснована в связи с недостаточным количеством данных.

В представленном клиническом наблюдении ЛХ возникла у пациента через 9 лет после дебюта ЛП, затем через 7 лет возник первый рецидив и еще через 4 года — второй. На фоне противоопухолевой химиотерапии при лечении ЛХ кожные проявления никак не изменялись. Однако после введения анти-CD30 — иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина все проявления ЛП полностью исчезли и вновь возникли только спустя 3 месяца.

Мы не можем утверждать об ассоциации ЛП с ЛХ на примере одного клинического случая, тем более при наличии исследований, опровергающих достоверность этой связи. Однако данный пример демонстрирует необходимость возможной интенсификации лечения ЛП: большинству пациентов показано динамическое наблюдение, в нашем же случае пациенту было проведено УФО кожи с последующей системной терапией низкодозовым метотрексатом с целью достижения стойкой ремиссии. Также с учетом наличия в анамнезе двух рецидивов ЛХ и высоким риском развития ГМ и АККЛ, пациенту было рекомендовано более частое наблюдение — КТ 1 раз в 3 месяца на протяжении 5 лет, а также наблюдение у дерматопатолога-онколога.

## Заключение

Представленный клинический случай ЛП с одновременным развитием и частым рецидивом классической ЛХ заставляет задуматься о возможной патогенетической ассоциации этих двух заболеваний, что требует дальнейшего накопления клинического материала и последующего анализа данных.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(8):662-8. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06337.x.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. *Leuk Lymphoma.* 2003;44 Suppl 3:S49-54. doi:10.1080/10428190310001623766.
4. Namba H, Hamada T, Iwatsuki K. Human T-cell leukemia virus type 1-positive lymphomatoid papulosis. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):194-5. doi:10.1684/ejd.2015.2707.
5. Kadin ME, Levi E, Kempf W. Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma is associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor-beta and CD30 ligand. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;941:59-68. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03711.x.
6. Wagner G, Rose C, Klapper Wet al. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(3):199-205. doi:10.1111/ddg.14041.
7. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4024-35. doi:10.1182/blood-2011-05-351346.
8. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000;95(12):3653-61.
9. Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):596-602. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00106.x.
10. Olsen EA, Delzell E, Jegasothy BV. Second malignancies in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Der-*

matol. 1984;10(2Pt1):197-204. doi:10.1016/s0190-9622(84)70023-5.

11. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):260-266. doi:10.1111/jdv.16065.
12. Nowicka D, Mertowska P, Mertowski S, et al. Etiopathogenesis, diagnosis, and treatment strategies for lymphomatoid papulosis with particular emphasis on the role of the immune system. *Cells.* 2022;11(22):3697. doi:10.3390/cells11223697.
13. Wang HH, Myers T, Lach LJ, et al. Increased risk of lymphoid and nonlymphoid malignancies in patients with lymphomatoid papulosis. *Cancer.* 1999;86(7):1240-5.
14. Gan EY, Tang MB, Tan SH. Lymphomatoid papulosis: is a second lymphoma commoner among East Asians? *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(2):118-21. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04124.x.
15. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, et al. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):576-81. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03024.x.
16. De Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, et al. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):928-37. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.012.
17. Wieser I, Oh CW, Talpur R, et al. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):59-67. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.013.
18. Cordel N, Tressières B, D'Incan M, et al. French study group on cutaneous lymphoma. frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis. *Oncologist.* 2016;21(1):76-83. doi:10.1634/theoncologist.2015-0242.
19. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Associated hematolymphoid malignancies in patients with lymphomatoid papulosis: a canadian retrospective study. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(6):507-512. doi:10.1177/1203475417716366.

Поступила в редакцию 06.03.2023  
 Прошла рецензирование 10.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023 г.

*L.A. Kramynin, M.S. Motalkina, L.V. Filatova,  
 I.S. Zyuzgin, A.S. Artemyeva*

### **Lymphomatoid papulosis in a patient with recurrent hodgkin's lymphoma: a clinical case**

N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

**Introduction.** Lymphomatoid papulosis is an extremely rare skin condition with an incidence rate of 1.2 to 1.9 cases per million people per year and has a very favorable prognosis, with a 5-year survival rate of approximately 100 %. However, such patients have an increased risk of developing secondary tumors compared to the general population. Fungal mycosis and cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma are most often associated with lymphomatoid papulosis. The occurrence of lymphomatoid papulosis and Hodgkin's lymphoma in the same patient is rare, making them unique cases that require a multidisciplinary and individualized approach to treatment and follow-up.

**Case Description.** This article presents a clinical observation of a patient with lymphomatoid papulosis, who experienced the development and two subsequent relapses of classical Hodgkin's lymphoma. The lymphoma developed in the patient 9 years after the onset of lymphomatoid papulosis, followed by the first relapse after 7 years, and a second relapse after another 4 years. The patient received ABVD chemotherapy as the initial treatment and during the first relapse, and a second-line therapy of DHAP + brentuximab vedotin upon the occurrence of the second relapse. The skin manifestations of lymphomatoid papulosis remained unchanged during the anti-tumor chemotherapy, but after the administration of brentuximab vedotin, all skin manifestations completely disappeared and reappeared only after 3 months.

**Conclusion.** This presented clinical case raises questions about the possible pathogenetic association between lymphomatoid papulosis and Hodgkin's lymphoma, which requires further accumulation of clinical data and subsequent analysis.

**Keywords:** lymphomatoid papulosis; Hodgkin's lymphoma; relapse of lymphoma; recurrent lymphoma

**For citation:** Kramynin LA, Motalkina MS, Filatova LV, Zyuzgin IS, Artemyeva AS. Lymphomatoid papulosis in a patient with recurrent Hodgkin's lymphoma: a clinical case. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):549–554. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-549-554

### **Сведения об авторах**

*Крамьнин Леонид Александрович*, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>, [kramleo@yandex.ru](mailto:kramleo@yandex.ru).

*Моталкина Маргарита Сергеевна*, канд. мед. наук, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, [margarita.motalk@mail.ru](mailto:margarita.motalk@mail.ru).

\**Филатова Лариса Валентиновна*, д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 68; +7(812)596-65-29, +7(905)288-34-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, [larisa\\_filatova@list.ru](mailto:larisa_filatova@list.ru).

*Зюзгин Илья Сергеевич*, канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, [ilya.zyuzgin@gmail.com](mailto:ilya.zyuzgin@gmail.com).

*Артемьева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, доц., заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; oinochoya@gmail.com.

*Kramynin Leonid Aleksandrovich*, Clinical Resident, the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: kramleo@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.

*Motalkina Margarita Sergeevna*, PhD (Med.), Medical Oncologist, the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: margarita.motalk@mail.ru.

\**Filatova Larisa Valentinovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, tel.: +7 (905)288-34-51, email: larisa\_filatova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

*Zyuzgin Ilya Sergeevich*, PhD (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with an Intensive Care Unit, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: ilya.zyuzgin@gmail.com.

*Artemyeva Anna Sergeevna*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochny, St Petersburg, 197758, Russia, email: oinochoya@gmail.com.



С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, К.М. Борокишинова<sup>1</sup>, И.А. Балдуева<sup>1</sup>, Т.Л. Нехаева<sup>1</sup>,  
 А.С. Артемьева<sup>1</sup>, Н.А. Ефремова<sup>1</sup>, Н.В. Емельянова<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>,  
 С.Н. Новиков<sup>1,2</sup>, М.М. Гиришвич<sup>1</sup>, Е.М. Сенчуров<sup>1</sup>, Э.Д. Гумбатова<sup>1</sup>, Р.И. Хабарова<sup>1</sup>,  
 Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, Ю.К. Семенова<sup>2</sup>, Г.А. Сахаутдинов<sup>1,2</sup>

## Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

Диффузная глиома высокой степени злокачественности (high-grade глиома) — наиболее часто встречающаяся высокозлокачественная первичная опухоль головного мозга с крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом.

В статье описывается клинический случай 10-летнего ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*, которому после стандартного химиолучевого лечения в качестве поддерживающей терапии создан дендритноклеточный вакцинный препарат на основе иммуногенных раковотестикулярных и GD2 антигенов [(CTA+ (cancer-testis antigen) GD2+ (ganglioside)] вакцина). Опухолевый лизат был представлен глиобластомной клеточной культурой с экспрессией GD2 96 %. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови, были ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), ИЛ4 (интерлейкин 4) и ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ).

Мультитаргетная иммунотерапия CTA+GD2+ аутологичной ДК-вакциной априори решает эволюционную проблему фенотипической гетерогенности и обладает большей клинической и иммунологической эффективностью в отношении high-grade глиом с их постепенным иммуноредуктированием.

**Ключевые слова:** дети; диффузная срединная глиома с альтерацией в гене *H3 K27*; дендритноклеточная вакцина

**Для цитирования:** Кулева С.А., Борокишинова К.М., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Новик А.В., Новиков С.Н., Гиришвич М.М., Сенчуров Е.М., Гумбатова Э.Д., Хабарова Р.И., Михайлова Е.А., Семенова Ю.К., Сахаутдинов Г.А. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*. Вопросы онкологии. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

титаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*. Вопросы онкологии. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

### Введение

Диффузная глиома высокой степени злокачественности (high-grade глиома) — наиболее часто встречающаяся высоко злокачественная первичная опухоль головного мозга с астроцитарной дифференцировкой [1]. Это крайне агрессивная опухоль центральной нервной системы (ЦНС).

В настоящее время стандартом лечения глиомы высокой степени злокачественности остается максимальная хирургическая резекция с последующей комбинацией лучевой терапии и химиотерапии алкилирующими агентами [2]. Несмотря на интенсивность такой программы, показатели выживаемости при этом заболевании остаются крайне низкими и не превышают 8–10 мес., особенно это касается мутантных (*H3 K27M*-mutant) глиом. Мы представляем случай успешной терапии *H3 K27M*-мутированной глиомы с использованием иммунотерапии аутологичными опухолевыми клетками, нагруженными опухолевым лизатом, обогащенным раково-тестикулярными антигенами (CTA) и ганглиозидом GD2 (CTA+GD2+ вакцина).

Описание клинического случая. Пациент 10 лет. Диагноз «Диффузная срединная глиома головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*». Первые жалобы у ребенка связаны с появлением лихорадки (до фебрильных цифр), головной боли. В динамике отмечалось нарастание гипертензивного синдрома: усиление головной боли, появление рвоты в утренние часы. Ниже представлены МРТ головного мозга ребенка до лечения (рис. 1, А) и на фоне терапии (рис. 1, Б-В).

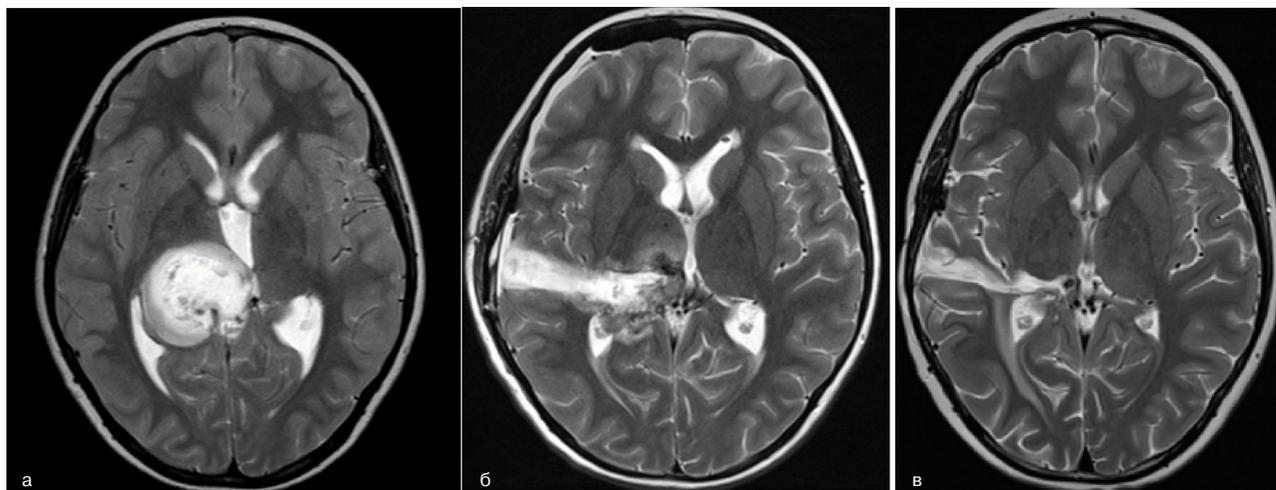


Рис. 1. МРТ головного мозга (А — до операции, Б, В — на фоне терапии)

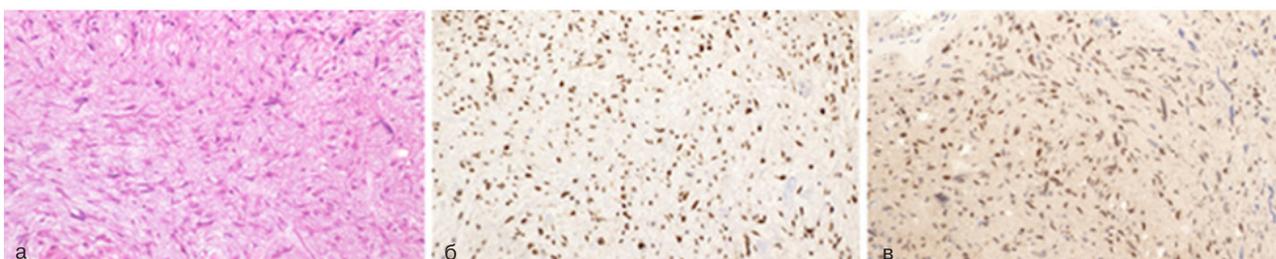


Рис. 2. Гистологическое (А) и иммуногистохимическое исследование (Б и В). Окрашивание гематоксилином и эозином (А). Большая часть ядер опухолевых клеток в образцах положительна на H3 K27M (Б). MGMT (methyl guanine methyl transferase — метил-гуанин-метил-трансфераза) иммуногистохимия (В)

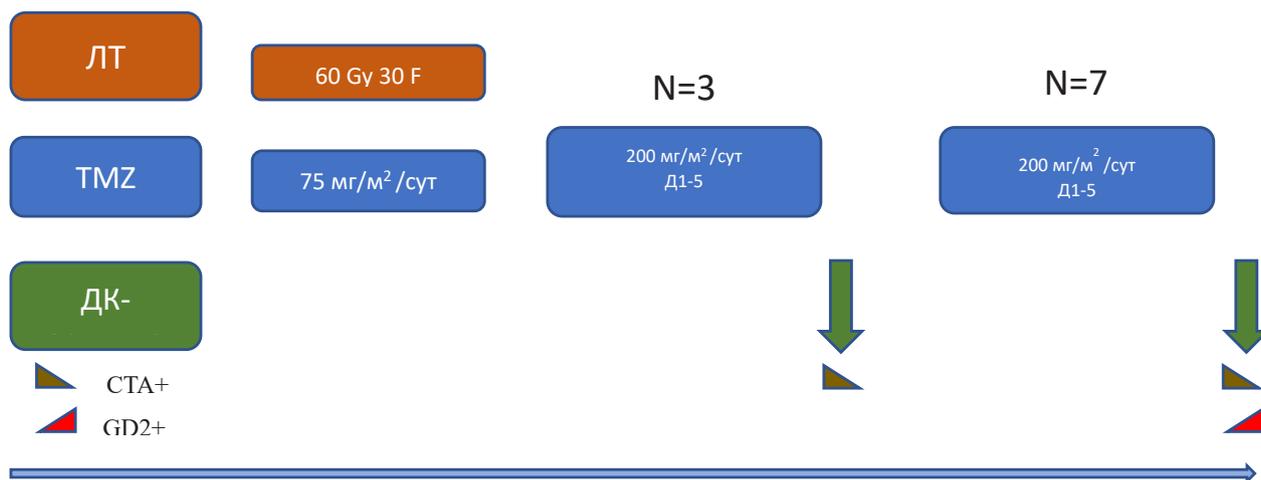


Рис. 3. Модифицированная программа терапии пациента с диффузной срединной глиальной опухолью головного мозга с мутацией в гене *H3K27*

Ребенок направлен в нейрохирургический стационар, где было выполнено оперативное вмешательство в объеме частичного удаления образования. Гистологическое заключение: глиома высокой степени злокачественности с альтерацией в гене *H3 K27* (рис. 2).

В раннем послеоперационном периоде на фоне изменений в базальных отделах правого полушария выявлена МР-картина участков накопления парамагнетика вдоль стенок послеоперационной полости, был более вероятен продолженный рост опухоли (рис. 1Б).

На консилиуме врачей определен план лечения, состоящий из локальной лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр с конкомитантным введением темозоломида (TMZ) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/сут. Далее ребенку начата поддерживающая химиотерапия темозоломидом с интеграцией опции активной иммунотерапии на основе аутологичных компонентов крови с иммуногенными антигенами и иммунологическими адъювантами (рис. 3). В научном отделе онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был создан дендритноклеточный вакцинный препарат на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных лизатом аллогенных клеточных линий, обогащенных иммуногенными СТА [3] и лизатом аутологичной культуры глиобластомы с экспрессией GD2 в 96 % опухолевых клеток. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови, были ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИЛ4 (интерлейкин 4) и ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ).

Темозоломид использовался как с противоопухолевой, так и с иммуномодулирующей целью перед введением вакцины для устранения иммуносупрессивных клеток. При первых 3 введениях для нагрузки применялся аллогенный опухолевый лизат, используемый для приготовления вакцины CaTeVac (СТА+) [3]. После получения достаточного объема опухолей при остальных 7 вакцинациях он был обогащен лизатом аутологичной GD2<sup>+</sup> культуры опухолевых клеток.

Оценка эффективности лечения проводилась с использованием системы оценки эффекта иммунотерапии у нейроонкологических больных (Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology — iRANO) [4], реакции гиперчувствительности замедленного типа через 24 и 48 ч после введения и оценки основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Оценка безопасности проводилась по критериям СТС АЕ v. 5.

В течение года химиоиммунотерапии у ребенка сохраняется стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению размеров единичного фокуса накопления парамагнетика в области сосудистого треугольника справа (рис. 1В).

На фоне применения комбинированного лечения у пациента отмечается нарастание реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в месте введения вакцины с 10 до 80 мм, особенно реакция была выражена с введением в лечебную программу СТА+GD2<sup>+</sup> вакцины, что свидетельствует о наличии иммунного ответа на вакцинацию (рис. 4).

Нежелательных явлений после введения вакцины не было.

При анализе иммунологических параметров периферической крови (рис. 5) отмечена тенденция к увеличению абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) и NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) в динамике. Наблюдались устойчивые тенденции к росту активированных HLA-DR<sup>+</sup> Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) значительного



Рис. 4. ГЗТ через 24 ч после введения 1-й ДК-вакцины (А) и 4-й ДК-вакцины (Б)

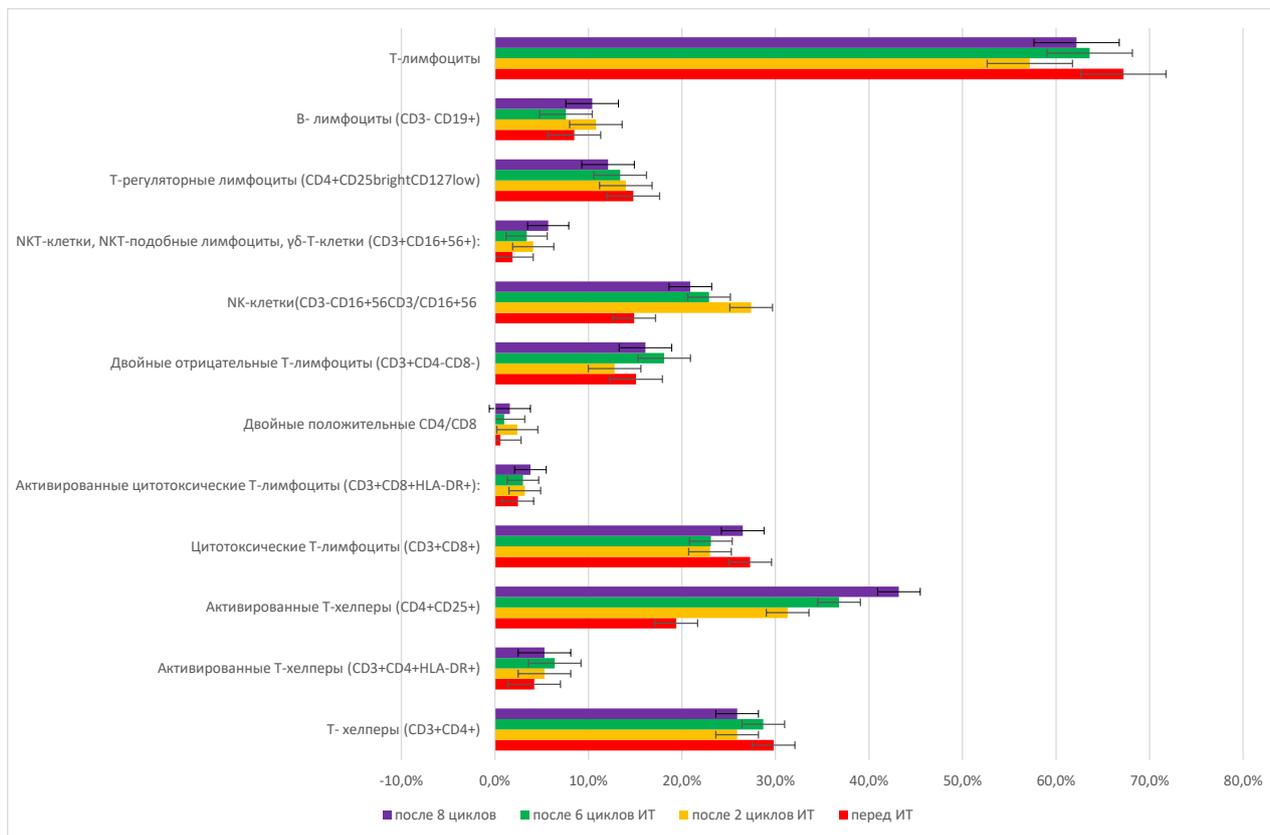


Рис. 5. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови до вакцинотерапии и после 2 и 8 циклов лечения

колебания их содержания. Размер изменений при этом не выходил за пределы минимально определяемых различий, установленных нами ранее [5]. При этом содержание регуляторных субпопуляций (как Т-регуляторных клеток CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>, так и NKT-клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) не имело значимых тенденций к повышению. На фоне терапии отмечен низкий иммунорегуляторный индекс (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), имевший тенденцию к снижению в динамике:  $1,9 \times 10^9/\text{л}$  до вакцинации,  $1,13 \times 10^9/\text{л}$  — после 2 цикла и  $0,98 \times 10^9/\text{л}$  — после 8 цикла вакцинотерапии. Это было связано, скорее всего, с увеличением абсолютного уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) в процессе лечения. Описанная динамика субпопуляций лимфоцитов может коррелировать с развитием иммунного ответа на STA<sup>+</sup>GD2<sup>+</sup> аутологичную ДК-вакцину.

### Обсуждение

Исследования последних лет выявили сложные гетерогенные распределения генетических, эпигенетических, метаболических и белковых паттернов экспрессии генов опухоли, которые в совокупности и определяют клинический и иммунологический ответ на противоопухолевое воздействие.

Реализация полноценного иммунного ответа в ЦНС зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), представленного эндотелиоцитами и отростками олигодендроглиоцитов. Барьер ограничивает выход антигенов из ЦНС в регионарные лимфатические узлы, проникновение наивных Т-лимфоцитов, антител и антигенпрезентирующих клеток в ЦНС. Развитие опухоли сопровождается нарушением структуры ГЭБ, что особенно заметно при высокоvascularизированных неоплазиях. Это способствует доступу клеток и гуморальных факторов в забарьерное пространство и реализации противоопухолевого иммунного ответа.

В целом неудовлетворительные показатели выживаемости больных с диффузными high-grade глиомами требуют поиска и интеграции в режимы лечения современных методов терапии, в т. ч. иммунотерапевтических подходов. Актуальными остаются персонализированные стратегии, основанные на молекулярных мишенях в опухолевых клетках.

Ранними молекулярно-генетическими событиями, запускающими процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую, можно считать мутации в генах *H3F3A*, *Hist1H3B*, *IDH1/IDH2*, aberrантное метилирование промоторного региона гена метил-гуанин-метил-трансферазы

(MGMT — methyl guanine methyl transferase), делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19. Мутации в кодирующей последовательности генов приводят к синтезу aberrантных пептидов, являющихся неоантигенами и инициирующих противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, нередко на клетках злокачественных глиом экспрессируются различные группы антигенов, среди которых можно назвать раково-тестикулярные (SOX6, MAGE1), дифференцировочные (TRP2, Gp100), мутантные (EGFRvIII) и ряд других (IL13Ra2, Eph2, EphB6, AIM2, HER2, WT1, ARF4L, SART3, SOX11, KIF1 и KIF3C) [6-8]. При этом глиомы высокой степени злокачественности остаются «холодными» опухолями, в которых иммунный ответ и перитуморальное воспаление проявляются слабо. Это объясняется сниженной экспрессией неоантигенов клетками опухоли и низкой иммунореактивностью микроокружения опухоли [9].

Использование вакцинотерапии при первичных и рецидивирующих глиомах носит не-

однозначный характер. Так применение вакцин показало эффективность в рамках II фазы клинических испытаний, однако лишь немногие продукты дошли до III фазы клинических испытаний [1, 10]. Дендритноклеточные (ДК) вакцины — метод активной иммунотерапии, по данным некоторых исследований, повысили выживаемость больных с мультиформной глиобластомой с 257 до 455 дней [11–13]. Известно, что основными методами создания противоопухолевой вакцины служат антигены из опухолевого лизата либо синтетические антигенные пептиды. Достоинством вакцины на основе опухолевого лизата является возможность приготовления индивидуальной вакцины для каждого пациента.

В отношении высокозлокачественных глиом отмечена эффективность у пептидных вакцин, особенно против белка EGFRvIII, мутантной формы EGFR. В исследовании II фазы у пациентов с EGFRvIII-позитивными глиомами удалось с помощью вакцинотерапии увеличить медиану общей выживаемости до 26 мес. по сравнению с

**Таблица. Клинические исследования вакцинотерапии глиобластом**

Институт	Статус опухоли	Операция	Мишень	Фаза	Статус исследования	Источник информации
Дендритные клетки с аутологичными опухолевыми антигенами						
Калифорнийский университет, Лос-Анжелес	Первичная злокачественная глиома	Резекция		II	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Американская биотехнологическая компания Northwest Biotherapeutics	Первичная глиобластома	Резекция		III	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Медицинский центр Седарс-Синай, Лос-Анжелес	Первичная глиобластома или рецидив	Резекция		II	Завершено	[14]
Католический университет Лувена, Бельгия	Рецидив глиобластомы	Резекция		II	Завершено	[13]
Ниигата университет, Япония	Рецидив злокачественной глиомы	Резекция		I/II	Завершено	[12]
Университет Дьюка	Рецидив глиобластомы	Резекция		I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Дендритные клетки с антигенными пептидами						
Университет Питтсбурга, штат Пенсильвания, США	Рецидив глиобластомы		HLA-A2*	I/II	Завершено	[16]
Детская больница Питтсбурга, США	Первичная глиома или рецидив		HLA-A2	I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Биотехнологическая компания ImmunoCellular Therapeutics	Первичная глиобластома		HLA-A1 или A2	IIb	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток						
Токийский женский медицинский университет, Япония	Первичная глиобластома	Резекция		I/IIa	Завершено	[11]
Пептидные вакцины						
Биотехнологическая компания Celldex Therapeutics	Первичная глиобластома		EGFRvIII+	III	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Биотехнологическая компания Celldex Therapeutics	Рецидив глиобластомы		EGFRvIII+	II	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Организация Cancer Research UK/компания Immutics Biotechnologies GmbH	Первичная глиобластома		HLA-A	I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov

\*Дендритные клетки праймированы пептидами в сочетании с индивидуальными молекулами HLA I класса.

контрольной группой, получающей темозоломид ( $p = 0,0013$ ) [14]. Также была продемонстрирована эффективность пептидных вакцин против мутантной формы *IDH1 p.R132H* и *H3F3A p.K27M*. Так мутации в генах *IDH1/IDH2* приводят к aberrантному синтезу D-2-гидроксиглутарата, который является онкометаболитом, изменяющим структурную организацию хроматина и вызывающим энергодефицит в клетке [15]. Появление мутаций в генах изоцитрат-дегидрогеназы рассматривается как пусковой механизм прогрессирования глиомы низкой степени злокачественности в сторону более злокачественных форм. При этом использование пептидных вакцин, специфичных против мутантной формы *IDH1*, может быть применено для элиминации более агрессивных клеток и является вариантом иммунопрофилактики прогрессирования глиом [16].

В табл. суммированы основные клинические исследования вакцинотерапии злокачественных глиом, опубликованные на сайте ClinicalTrials.gov. и в открытом доступе.

Помимо раково-тестикулярных, дифференцировочных, мутантных и других иммуногенов мишенями для противоопухолевой иммунотерапии могут быть сверхэкспрессированные на поверхностной мембране опухолевой клетки дисиаialogанглиозиды (например, GD2) [17]. Согласно данным A. Wingerter и соавт. (2021), процент экспрессии GD2 был очень высоким и составлял 99 % [18]. Результаты иммунологического обследования в нашем случае подтверждают важную роль NK-клеток в развитии ответа на лечение, что согласуется с литературными данными о роли анти-GD2 моноклональных антител в микроокружении глиом, затрагивающим именно этот компонент иммунной системы [19].

Пассивная анти-GD2-направленная терапия уже является стандартом лечения детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был создан протокол disease-agnostic терапии (не зависящей от типа опухоли), при которой на основании проведенного теста на наличие мишени-антигена (в нашем случае GD2) в опухоли, независимо от ее нозологической структуры, назначалась пассивная таргетная иммунотерапия, направленная на GD2 антиген [20–22].

### Заключение

Целью иммунотерапии всегда являются антигены, экспрессированные на поверхности опухолевых клеток. Фенотипические и генетические aberrации могут быть использованы для ран-

жирования пациентов и выбора метода терапии. Наличие сильно изменчивых фенотипических профилей, отраженных областями различных генетических изменений, а также искажения молекулярной гетерогенности в рецидивирующих или наивных опухолях могут препятствовать применению узконаправленных методов лечения.

Поскольку рецидив опухоли возникает из множества ранее существовавших клеточных клонов, включающих популяции с дефицитом антигена-мишени, исследования иммуногенов привели к рассмотрению потенциально более эффективных методов иммунотерапии, нацеленных на несколько антигенов одновременно.

Мультитаргетная иммунотерапия СТА+GD2+ДК-вакциной априори решает эволюционную проблему фенотипической гетерогенности и обладает большей клинической и иммунологической эффективностью в отношении high-grade глиом с ее постепенным иммуноредактированием.

Поскольку иммунная система представляет собой многогранную клеточную систему, которая еще не до конца изучена, важность мониторинга иммунных реакций у пациентов стала решающей для изучения биологии злокачественной опухоли и потенциальных биомаркеров, а также для разработки новых лекарственных субстанций.

На сегодняшний день коррекция иммунной системы с помощью активной иммунотерапии является новым направлением таргетного персонализированного лечения high-grade глиом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию клинического случая и фото получено от законных представителей ребенка.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

- Swartz AM, Shen SH, Salgado MA, et al. Promising vaccines for treating glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(11):1159-70. doi:10.1080/14712598.2018.1531846.
- Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022(#3s2):113-40. [Ulitin Ayu, Zheludkova OG, Ivanov PI, et al. Practical recommendations for the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines.* 2022 (#3s2):113-40 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140.

3. Балдуева И.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., и др. Эффективность лечения первичных опухолей центральной нервной системы аутологичной дендритно-клеточной вакциной CaTeVac. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):157. [Baldueva IA, Novik AV, Efremova NA, et al. Efficiency of treatment of primary tumors of the central nervous system with autologous dendritic cell vaccine CaTeVac. Voprosy Onkologii. 2022;(Appendix 3):157 (In Russ.)].
4. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):307–20. doi:10.1007/s13311-016-0507-6.
5. Новик А.В., Гирдюк Д.В., Кузнецова А.И., Балдуева И.А. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Патент Рос. Фед. № 2720411. 2020, приоритет от 23.12.2019. [Novik AV, Girduk DV, Kuznetsova AI, Baldueva IA. N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, MoH of Russia. Method for determining the significance of differences in the results of measuring lymphocyte subpopulation by flow cytometry. Patent of the Russian Federation. Fed. №. 2720411. 2020, priority of December 23, 2019 (In Russ.)].
6. Harada M, Ishihara Y, Itoh K, et al. Kinesin superfamily protein-derived peptides with the ability to induce glioma-reactive cytotoxic T lymphocytes in human leukocyte antigen-A24+ glioma patients. *Oncol Rep*. 2007;17(3):629–36.
7. Kurdi M, Butt NS, Baeesa S, et al. Sensitivity assessment of wilms tumor gene (WT1) expression in glioblastoma using qPCR and immunohistochemistry and its association with IDH1 mutation and recurrence interval. *Biologics*. 2021;15:289–97. doi:10.2147/BTT.S323358.
8. Shen L, Sun R, Kan S, et al. EphA2, vascular endothelial growth factor, and vascular endothelial growth factor correlate with adverse outcomes and poor survival in patients with glioma. *Medicine*. 2021;100(3):e23985. doi:10.1097/MD.0000000000023985.
9. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–74. doi:10.1016/j.yexmp.2018.07.007.
10. Chistiakov DA, Chekhonin IV, Gurina OI, et al. Approaches to improve efficiency of dendritic cell-based therapy of high grade gliomas. *Curr Pharm Des*. 2016;22(37):5738–51. doi:10.2174/1381612822666160719110618.
11. Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, et al. Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011;115(2):248–55. doi:10.3171/2011.4.JNS10377.
12. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(11):4160–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0120.
13. De Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, et al. Post-operative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(10):3098–104. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4875.
14. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, et al. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018;37(15):1949–60. doi:10.1038/s41388-017-0077-z.
15. Yu JS, Wheeler CJ, Zeltzer PM, et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res*. 2001;61(3):842–7.
16. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(4):764–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
17. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. doi:10.3389/fonc.2020.01000.
18. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers*. 2021;13(3). doi:10.3390/cancers13030520.
19. Troschke-Meurer S, Zumpe M, Meißner L, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers*. 2023;15(3). doi:10.3390/cancers15030904.
20. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А., и др. Использование вакцинного препарата на основе нового иммунологического адьюванта у пациента с диффузной срединной глиальной опухолью с мутацией H3K27M. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;(S1):34-5. [Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA, et al. Use of a vaccine preparation based on a new immunological adjuvant in a patient with diffuse medial glial tumor with H3K27M mutation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;(S1):34-5 (In Russ.)].
21. Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., и др. Дисialogанглиозид GD2 как мишень для таргетной иммунотерапии солидных опухолей у детей. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):279-80 [Kulyova SA, Varfolomeeva SR, Kirgizov KI, et al. Disialoganglioside GD2 as a target for targeted immunotherapy of solid tumors in children. *Voprosy Onkologii*. 2022;(Supplement 3):279-80 (In Russ.)].
22. Кулева С.А., Артемьева А.С., Балдуева И.А., и др. Первый опыт применения антиGD2 моноклональных антител при лечении ребенка с веретеноклеточной рабдомиосаркомой в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):283-4. [Kulyova SA, Artemyeva AS, Baldueva IA, et al. First experience with anti-GD2 monoclonal antibodies in the treatment of a child with spindle cell rhabdomyosarcoma at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii*. 2022;(Appendix 3):283-4. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 19.01.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

*S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>, K.M. Borokshinova<sup>1</sup>, I.A. Baldueva<sup>1</sup>,  
T.L. Nekhaeva<sup>1</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, N.A. Efremova<sup>1</sup>,  
N.V. Emelyanova<sup>1</sup>, A.V. Novik<sup>1,2</sup>, S.N. Novikov<sup>1,2</sup>,  
M.M. Girshovich<sup>1</sup>, E.M. Senchurov<sup>1</sup>, E.D. Gumbatova<sup>1</sup>,  
R.I. Khabarova<sup>1</sup>, E.A. Mikhailova<sup>1</sup>, Y.K. Semenova<sup>2</sup>,  
G.A. Sakhautdinov<sup>1,2</sup>*

### **Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

Diffuse high-grade glioma is the most common highly malignant primary brain tumor with an extremely aggressive growth and an unfavorable prognosis.

The article presents a clinical case of a 10-year-old child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. After standard chemoradiotherapy, the child received dendritic cell-based vac-

cine as maintenance therapy, based on immunogenic carcino-testicular and GD2 antigens (CTA+ (cancer-testis antigen) GD2+ (ganglioside)).

Tumor lysate was represented by glioblastoma cell culture with 96 % GD2 expression. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IL4 (interleukin 4) and FNO $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) were used as the growth and differentiation factors of dendritic cells derived from peripheral blood monocytes.

The multitargeted immunotherapy with CTA+GD2+ autologous dendritic cell vaccine inherently addresses the issue of phenotypic heterogeneity and demonstrates greater clinical and immunological efficacy in high-grade gliomas and their gradual immunoeediting.

**Keywords:** children; diffuse midline glioma; H3 K27M-mutant; dendritic cell vaccine

**For citation:** Kulyova SA, Borokshinova KM, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Efremova NA, Emelyanova NV, Novik AV, Novikov SN, Girshovich MM, Senchurov EM, Gumbatova ED, Khabarova RI, Mikhailova EA, Semenova YK, Sakhautdinov GA. Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

### **Сведения об авторах**

*Кулева Светлана Александровна*, д-р мед. наук, доц., заведующий детским онкологическим отделением, вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; SPIN-код: 3441-4820, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru).

*Борокишинова Ксения Михайловна*, детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 4272-3113, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, [bk0807@bk.ru](mailto:bk0807@bk.ru).

*Балдueva Ирина Александровна*, д-р мед. наук, доц., заведующий научным отделом онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 7512-8789, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, [biohome@mail.ru](mailto:biohome@mail.ru).

*Татьяна Леонидовна Нехаева*, канд. мед. наук, врач иммунолог научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 5366-8969, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, [nehaevat151274@mail.ru](mailto:nehaevat151274@mail.ru).

*Артемьева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, доц., заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 5760-5463, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com).

*Ефремова Наталья Александровна*, канд. мед. наук, аллерголог, иммунолог, онколог, научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 7352-9350, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, [nataliaavdonkina@gmail.com](mailto:nataliaavdonkina@gmail.com).

*Емельянова Наталья Викторовна*, науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 3765-4666, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-9263>, [emelyana.79@mail.ru](mailto:emelyana.79@mail.ru).

*Новик Алексей Викторович*, д-р мед. наук, иммунолог, онколог, ст. науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; SPIN-код: 4549-7885, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, [anovik@list.ru](mailto:anovik@list.ru).

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением-ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»; SPIN-код: 7346-0687, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, [krokon@mail.ru](mailto:krokon@mail.ru).

*Гиршович Михаил Маркович*, канд. мед. наук, врач радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»; SPIN-код: 7004-1721, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru).

*Сенчуков Евгений Михайлович*, врач – детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>, [senchurov@mail.ru](mailto:senchurov@mail.ru).

*Гумбатова Эльвира Джангировна*, канд. мед. наук, врач – детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN: 6082-3330, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, [gumbatovaelvira@gmail.com](mailto:gumbatovaelvira@gmail.com).

*Хабарова Рина Игоревна*, врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN: 6824-8710, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, [izmozherova@yandex.ru](mailto:izmozherova@yandex.ru).

*Михайлова Елена Андреевна*, врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN:2940-2186, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, [helen\\_mikhaylova@mail.ru](mailto:helen_mikhaylova@mail.ru).

*Семенова Юлия Константиновна*, врач детский онколог, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>, [semenova.julia1997@gmail.com](mailto:semenova.julia1997@gmail.com).

*Сахаутдинов Газиз Асхальевич*, врач детский онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, [derek2396@gmail.com](mailto:derek2396@gmail.com).

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatric Oncology, Leading Researcher of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Prof. of the Training and Methodology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Chief Freelance Children's Specialist Oncologist of Saint-Petersburg Health Committee. email: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820.

*Borokshinova Ksenia Mikhailovna*, MD, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. email: [bk0807@bk.ru](mailto:bk0807@bk.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113.

*Baldueva Irina Aleksandrovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center. email: [biohome@mail.ru](mailto:biohome@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-код: 7512-8789.

*Nekhaeva Tatiana Leonidovna*: MD, PhD (Med.), Immunologist of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [nehaevat151274@mail.ru](mailto:nehaevat151274@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN-код: 5366-8969.

*Artemyeva Anna Sergeevna*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, Head of the Department of Pathology of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 5760-5463.

*Efremova Natalia Aleksandrovna*, MD, PhD (Med.), Allergologist, Immunologist, Oncologist, Researcher of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [nataliaavdonkina@gmail.com](mailto:nataliaavdonkina@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, SPIN-код: 7352-9350.

*Emelyanova Natalya Viktorovna*, Researcher of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology, email: [emelyana.79@mail.ru](mailto:emelyana.79@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-9263>, SPIN-код: 3765-4666.

*Novik Alexei Viktorovich*, MD, DSc (Med.), Immunologist, Oncologist, Senior Researcher of the Cancer Immunology Research Division, Assoc. Prof. of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [anovik@list.ru](mailto:anovik@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, SPIN-код: 4549-7885.

*Novikov Sergey Nikolaevich*, DSc (Med.), Prof., Head and Leading Researcher of the Research Division of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [krokon@mail.ru](mailto:krokon@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN: 7346-0687.

*Girshovich Mikhail Markovich*, MD, PhD (Med.), Radiologist, Radiotherapy Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, SPIN: 7004-1721.

*Senchurov Evgeny Mikhailovich*, MD, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: senchurov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>.

*Gumbatova Elvira Dzhangirovna*, PhD (Med.), MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: gumbatovaelvira@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN: 6082-3330.

*Khabarova Rina Igorevna*, MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: izmozherova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN: 6824-8710.

*Mikhailova Elena Andreevna*, MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: helen\_mikhailova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>.

*Semenova Yulia Konstantinovna*, MD, Pediatric Oncologist, PG student of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, email: semenova.julia1997@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>.

*Sakhautdinov Gaziz Askhalievich*, MD, Pediatric Oncologist of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, PG student of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, email: derek2396@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>.



В.П. Курчин<sup>1</sup>, А.Л. Акопов<sup>2</sup>, Т.А. Кузнецова<sup>1</sup>

## Опухоль верхней легочной борозды (опухоль Панкоста): исторический аспект, термины и определения

<sup>1</sup>ГУ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье описываются этапы формирования современных представлений об опухоли Панкоста (Pancoast tumor), клинически проявляющейся болевым синдромом и глазными расстройствами. Утвердившийся эпоним опухоли и синдрома включает имя американского рентгенолога Г.К. Панкоста (H.K. Pancoast), подробно описавшего клинико-рентгенологическую семиотику опухоли и давшего ей название «опухоль верхней легочной борозды» («superior pulmonary sulcus tumor», англ.) в 1924 и 1936 гг. Несмотря на почти 100 лет, прошедших с этого времени, правомочность названия, анатомический аспект, органное происхождение опухоли, ее гистогенез и особенности клинического течения являются предметом дискуссии до настоящего времени. Исторический приоритет описания опухоли и синдрома принадлежит английского хирурга Э.С. Хэйру (E.S. Hare), однако его открытие стало широко известным уже после того, как возник эпоним, связанный с именем Г.К. Панкоста. До настоящего времени в научных публикациях встречаются заблуждения относительно концепции Панкоста об этой опухоли и ее названия — опухоль верхней легочной борозды.

**Ключевые слова:** опухоль Панкоста; синдром Панкоста; верхняя легочная борозда

**Для цитирования:** Курчин В.П., Акопов А.Л., Кузнецова Т.А. Опухоль верхней легочной борозды (опухоль Панкоста): исторический аспект, термины и определения. *Вопросы онкологии.* 2023;69(3):565–570. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-565-570

Трудно назвать опухоль, которая, не являясь самостоятельной нозологической единицей, вызвала бы после ее описания столь бурную дискуссию относительно своего происхождения, локализации и, даже, названия, как «опухоль верхней легочной борозды». С этой опухолью соотносится несколько эпонимов, но наиболее распространенным является приведенный в назва-

нии статьи, что исторически справедливо лишь отчасти. До настоящего времени верхняя легочная борозда (superior pulmonary sulcus, англ., SPS) является камнем преткновения в попытке определить ей соответствующую анатомическую структуру, которая бы упоминалась в анатомической терминологии. А сокращение ее названия до «superior sulcus», которое иногда встречается в англоязычных статьях, окончательно запутывает ситуацию. Сложившуюся реальность лучше всего характеризует начало статьи самого Г.К. Панкоста (H.K. Pancoast): «Медицина не является и не может быть точной наукой...» [1].

Более 90 лет назад американский рентгенолог H.K. Pancoast описал опухоль в области верхней грудной апертуры, проявляющуюся специфическим симптомокомплексом: болью в надплечье и соответствующей верхней конечности, синдромом Горнера, атрофией мышц руки. Рентгенологически опухоль характеризовалась небольшой тенью на верхушке легкого, деструкцией первых ребер и, часто, позвоночника [1, 2]. Первоначально эту опухоль он назвал «apical chest tumor», обозначая, тем самым, ее локализацию в области купола плевральной полости. Однако во второй статье автор посчитал, что это название может вводить в заблуждение, поскольку соотносится с другими опухолями в этой области, и ввел новый термин «superior pulmonary sulcus tumor» (SPST). Этим термином он хотел подчеркнуть отличие описываемой опухоли, локализуемой в области верхней грудной апертуры, от других новообразований, исходящих из верхушки легкого, плевры, ребер или средостения.

Представления H.K. Pancoast об особенном типе SPST были обусловлены, главным образом, клиническими и рентгенологическими данными, т. к. только в 2 наблюдениях из 7 представленных была выполнена биопсия опухоли, а аутопсия после смерти пациентов не производилась. Его представления об SPST сводились к следующему:

1. Опухоль гистопатологически относится к эпителиальной, однако, можно практически

исключить рак легкого, для которого синдром Горнера не является характерным. Автор предполагал внелегочное происхождение опухоли из остатков зародышевого жаберного аппарата.

2. Опухоль всегда возникает в одном и том же месте, поражая задние отделы первых трех ребер, прилежащие поперечные отростки позвонков и, иногда, тела позвонков. Опухоль инфильтрирует нервы С8, 1 и 2 грудной нервы, вызывая характерный болевой синдром и синдром Горнера, который автор рассматривал как неотъемлемую часть клинического симптомокомплекса.

Таким образом, Н.К. Pancoast сформулировал концепцию «опухоли верхней легочной борозды» без достаточной для этого аргументации. Сам автор предполагал, что определение может меняться при накоплении знаний о гистопатологии опухоли. Однако, как будет показано ниже, все предложения по изменению определения SPST на основе установления гистогенеза опухоли не имели успеха.

Статьи Н.К. Pancoast привлекли внимание к синдрому, которым проявлялись опухоли верхней грудной апертуры, и послужили поводом к дискуссии, развернувшейся на страницах медицинских журналов и продолжающейся до настоящего времени. Обсуждались и обсуждаются анатомическая локализация опухоли, ее органное происхождение, другие варианты названия, лучше отражающие ее сущность.

Непонимание анатомического субстрата в названии, данном Н.К. Pancoast, возникло еще при жизни автора, когда была возможность высказать мнение его самого. Так, J. Browder и J.A. Deveer писали, что «не могут найти анатомического обоснования для термина «верхняя легочная борозда»» [3]. P.A. Herbut и J.S. Watson считали, что эта борозда находится в легком: «... во всех наших случаях, в которых была выполнена аутопсия, подключичная артерия была вовлечена в опухоль и, таким образом, новообразование находилось действительно в верхней легочной борозде» [4]. Соотнесение верхней легочной борозды с углублением в легком, обусловленным прилеганием подключичной артерии, оказалось устойчивым заблуждением, которое встречается в статьях до настоящего времени [5]. Так, P.E. van Schil и соавт. [6] в редакционной колонке *Journal of Thoracic Oncology* в 2012 г. указывают, что сам Н.К. Pancoast под термином SPS имел в виду именно борозду на передне-верхней поверхности легкого от контакта с подключичной артерией и приводят в статье рисунок французских анатомов H.Rouvière и A.Delmas из книги 1962 г. [7]. Наличие такой борозды упоминалось и в более поздних руководствах. Так, в учебнике нормальной анатомии человека, изданном в

СССР в 1962 г. под редакцией В.А. Долго-Сабурова, упоминается *sulcus subclavius* на верхушках обоих легких [8].

Такое толкование термина SPST сосуществовало и с альтернативным распознаванием анатомической локализации легочной борозды вне легкого. Цитата из статьи Feldman L. и соавторов (1939): «Борозда является углублением, расположенным сзади в грудной клетке вдоль каждой стороны позвоночного столба. Опухоль располагается в верхнем полюсе этого углубления и в заднем отделе грудной апертуры» [9]. R.R. Shaw и Paulson D.L. с соавт. [10] описывали SPST как опухоли, «...развивающиеся периферически в верхних долях и вдающиеся в верхнюю борозду грудной клетки». Здесь уже характерно сокращение термина «верхняя легочная борозда» до «верхняя борозда». J.P. Teixeira [11] объяснял подобное сокращение в статьях тем, что термин «стал более известен». Поиск по каталогу «Index Medicus» [12] позволил установить, что этот сокращенный термин стал употребляться с 1949 г. [13] наряду с первоначальным полным названием. Интересно, что позднее D.L. Paulson [14] изменил свой взгляд на происхождение верхней легочной борозды и стал считать, что Н.К. Pancoast, вероятно, имел в виду бороздку от прилегания подключичной артерии на верхушке легкого.

Сам Н.К. Pancoast указал локализацию описанной им специфической опухоли «в верхней части легочной борозды грудной стенки» в первом выводе статьи [2]. Так как он считал, что эта опухоль не имеет отношение к легкому, то, вероятнее всего, не имел ввиду никаких анатомических ориентиров, находящихся на поверхности легких. Учитывая, что в то время была в употреблении Базельская анатомическая номенклатура, то правомерность использования анатомического термина «легочная борозда грудной стенки» можно легко подтвердить, проверив наличие этого термина в номенклатуре. В разделе «Osteologia» данной номенклатуры [15] в подразделе «Thorax» есть термин «*sulcus pulmonalis*» (лат.), что соответствует «*pulmonary sulcus*» (анг.). Именно опухоль, занимающую верхнюю часть этой борозды, Н.К. Pancoast называл «*superior pulmonary sulcus tumor*».

Термин «*superior pulmonary sulcus*», по всей видимости, и породил неоднозначную трактовку. Следует отметить, что в современных учебниках анатомии, как и в последних вариантах международной анатомической номенклатуры, упоминаний о каких-либо *superior pulmonary sulcus* ни в верхних отделах легких, ни применительно к грудной стенке вообще нет [16, 17, 18]. Если рассматривать как возможный источник роста новообразования только участок легочной парен-

химы, прилегающий к верхней части легочной борозды грудной стенки — углубления грудной стенки вдоль позвоночного столба (*pulmonary sulcus*) — то из этой группы опухолей должны исключаться опухоли переднего (*anterior compartment*) и среднего (*middle compartment*) отделов верхней грудной апертуры.

С современных терминологических позиций термин «опухоль Панкоста» («*Pancoast tumor*»), вероятнее всего, в наибольшей мере соответствует первичной опухоли легкого, источник роста которой расположен в легком на уровне или выше ключицы.

Хотя Н.К. Pancoast считал, что SPST представляют новый тип интраторакальной опухоли, по мере накопления наблюдений оказалось, что описанный им синдром вызывается различными первичными и метастатическими опухолями. Еще в дискуссии к первой статье автора W.A. Evans высказал мнение, что невозможно поставить правильный диагноз без микроскопического исследования опухоли, и более того, что любая опухоль в этой части грудной клетки будет вызывать симптомы, подобные приведенным в статье. Он также привел 5 случаев верхушечных опухолей различного происхождения, сопровождавшихся такими же симптомами [1].

В 1932 г. аргентинский врач J.W. Tobias описал верхушечно-реберно-позвоночный синдром, аналогичный указанному Н.К. Pancoast, и установил, что в 4 случаях этот синдром был обусловлен первичным раком верхушки легкого, а еще в одном — метастазом рака желудка [19]. В латиноамериканской литературе синдром получил название «*Pancoast–Tobias syndrome*».

Последующие публикации убедительно демонстрировали, что *Pancoast syndrome* встречается чаще, чем предполагалось ранее, и может быть вызван опухолями различного происхождения. В 1938 г. J.J. Stein [20] сообщил о более 40 наблюдениях в литературе и привел собственные 15 случаев. В 14 из них опухоль представляла собой первичный рак легкого и только в одном метастаз остеогенной саркомы. Автор отмечал, что время появления синдрома Горнера очень вариабельно и зависит от темпа и характера роста опухоли в грудной апертуре.

В 1940 г. H.J. Moersch и соавт. [21] описали 17 случаев «опухолей верхушки легкого, также называемых опухолями верхней легочной борозды», диагностированными за 10 лет. В 1946 г. P.A. Herbut и J.S. Watson [4] выявили в медицинской литературе описание 134 наблюдений SPST и сообщили о 17 своих наблюдениях. В большинстве случаев опухоль являлась первичным раком легкого, реже — метастазами опухолей других первичных локализаций, вызывающих такие же клинические проявления.

Таким образом, среди потока сообщений о клинических наблюдениях SPST, преимущественно обусловленных верхушечным раком легкого, имелись лишь единичные публикации в пользу гипотезы Н.К. Pancoast об экстрапульмональном происхождении опухоли из эмбриональных остатков. Так к 1940 г. J.H. Morris и D.E. Harken [22] привели 7 наблюдений, в которых опухоль в области купола плевры исходила не из легкого; при этом опухоли в других органах отсутствовали, что позволяло исключить метастатический характер SPST; гистологическое исследование свидетельствовало в пользу возможного бронхиогенного (исходящего из эмбриональной жаберной дуги) происхождения, что соответствовало гипотезе Н.К. Pancoast. Уже упоминавшиеся P.A. Herbut и J.S. Watson [4] сообщили о 3 наблюдениях экстрапульмональных опухолей, в гистологическом строении которых встречались эпителиальные, анапластические и железистые структуры. Авторы пришли к выводу, что источником этих опухолей скорее явились бронхиальные кисты, чем бронхиогенные остатки.

После этих работ дискуссия по поводу гипотезы Н.К. Pancoast о бронхиогенной эпителиоме в периодической литературе не возобновлялась. В 1956 г. V.M. Chardack и соавт. [23] писали, что концепция Н.К. Pancoast о специфической бронхиогенной эпителиоме была отвергнута, т. к. описанный *Pancoast syndrome* может вызываться большим разнообразием злокачественных опухолей, причем подавляющее большинство таких наблюдений обусловлено раком верхушки легкого.

В ходе дискуссии многие авторы критиковали и критикуют название «*superior pulmonary sulcus tumor*» из-за анатомической неопределенности и несостоятельности выделения под этим названием специфического типа опухоли. Только в одной статье P.A. Herbut и J.S. Watson [4] приведено 12 названий SPST, включая и их собственное, вынесенное в название статьи, «*tumor of the thoracic inlet*». На самом деле, предложенный по названию было сделано еще больше вплоть до казуистического «*sulcus tumor*» [24]. Тем не менее, прижилось оригинальное SPST, часто сокращаемое до «*superior sulcus tumor*» и «*Pancoast tumor*», хотя изменилось классическое определение этой опухоли. В настоящее время под SPST понимается рак верхушки легкого, распространяющийся на апикальную часть грудной стенки, при этом возможно вовлечение плечевого сплетения, подключичной артерии и вены, позвоночника. По мнению некоторых специалистов, инвазия опухоли в грудную стенку только на уровне II ребра или ниже не удовлетворяет критериям опухоли Н.К. Pancoast [25].

Устоявшейся русскоязычной терминологии в отношении опухоли Панкоста также не существует. В.П. Харченко и И.В. Кузьмин предлагали отказаться от терминов «рак верхней борозды» и «опухоль верхушки легкого», как неточных с анатомической точки зрения, в пользу «рака I сегмента легкого с синдромом Панкоста» [26]. Встречаются и другие названия: «рак верхушки легкого с синдромом Панкоста» [27], «верхушечный рак легкого» [28], рак верхушки легкого [29].

Эпоним к SPST образовался довольно быстро. Уже в 1936 г. он появился в названии статьи [30] и в последующем начал широко употребляться в виде «Pancoast tumor» и «Pancoast syndrome». И в этом нет ничего удивительно, поскольку благодаря Н.К. Pancoast начали изучаться опухоли в верхней апертуре грудной клетки, вызывающие характерный синдром. Однако первое описание синдрома, обусловленного SPST, было сделано задолго до этих авторов.

В 1935 г. в статье J. Browder, J.A. DeVeer [3] впервые появилось упоминание о забытой к тому времени публикации английского хирурга E.S. Nare с описанием его наблюдения быстрорастущей опухоли в надключичной области, которая сопровождалась клиническими проявлениями, аналогичными синдрому Pancoast. Авторы ссылались на статью J.F. Fulton [31], посвященную истории открытия синдрома Горнера, т. к. E.S. Nare был одним из первых, кто описал клинические проявления этого симптомокомплекса. Более подробно о драматической судьбе E.S. Nare и его открытии можно найти в другой статье J.F. Fulton [32]. Действительно, в 1838 г. E.S. Nare полно описал клинические проявления болезни у пациента и результаты аутопсии после его смерти от злокачественной опухоли. На вскрытии была выявлена экстрапульмональная опухоль в области левой верхней апертуры грудной клетки с распространением на шею и в средостение по ходу сосудисто-нервного пучка. Опухоль вовлекала плечевое сплетение, нижний шейный симпатический ганглий и была плотно спаяна с позвоночником [33].

В 1940 г. была сделана попытка восстановить историческую справедливость и изменить эпоним «Pancoast syndrome» на «Nare's syndrome» [22], но она не получила поддержки со стороны других авторов. Сейчас в статьях, посвященных диагностике и лечению SPST, принято ссылаться на E.S. Nare как автора, впервые описавшего опухоль верхней апертуры грудной клетки с характерным болевым синдромом в сочетании с глазами расстройствами, однако эпоним синдрома и опухоли включает имя Н.К. Pancoast, который описал болезнь почти через 100 лет после E.S. Nare.

По прошествии многих лет после публикации статьи с описанием SPST, забывается тер-

нистый путь познания, проложенный усилиями многих авторов к современным представлениям об этой опухоли, как раке легкого, исходящем из его самых верхних отделов и поражающем окружающие структуры грудной стенки. Эти представления ошибочно приписываются самому Н.К. Pancoast, который, на самом деле, полагал внелегочное происхождение опухоли, локализующейся в верхней части «легочной борозды» грудной стенки. Подобные заблуждения кочуют из одной статьи в другую, а ссылки на первоисточник придают достоверность искаженным историческим фактам. Терминологические противоречия связаны с отсутствием, как признается современной анатомией, какой-либо борозды как в верхних отделах легких, так и куполе грудной стенки. Парадоксально также, что SPST может протекать без Pancoast syndrome, а сам Pancoast syndrome далеко не всегда связан с опухолью верхушки легкого (опухолью Н.К. Pancoast). По-видимому, более оправданным было бы внедрение нового названия для первичного рака легкого, растущего из этой зоны — опухоль верхушки легкого, что в современных условиях вряд ли уже возможно, да и точного определения и ориентиров границ «верхушки легкого» также не существует.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pancoast HK. Importance of careful roentgen-ray investigations of apical chest tumors. JAMA. 1924;83(18):1407. doi:10.1001/jama.1924.02660180025007.
2. Pancoast HK. Superior pulmonary sulcus tumor: tumor characterized by pain, Horner's syndrome, destruction of bone and atrophy of hand muscles. JAMA. 1932;99(17):1391–1396. doi:10.1001/jama.1932.02740690001001.
3. Browder J, DeVeer JA. The varied pathologic basis for the symptomatology produced by tumors in the region of the pulmonary apex and upper mediastinum. Am J Cancer. 1935;24:507-521.
4. Herbut PA, Watson JS. Tumor of the thoracic inlet producing the Pancoast syndrome; a report of 17 cases and a review of the literature. Arch Pathol (Chic). 1946;42:88–103.
5. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. J Thorac Dis. 2014;6(S1):108–115. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.29.
6. Van Schil PE, Sigal-Cinqualbre A, Darteville P, et al. Superior sulcus tumors: Do they really exist? J Thorac Oncol. 2012;7(5):777-8. doi:10.1097/JTO.0b013e318250edb2.
7. Rouviere H. Anatomie humaine - Descriptive et topographique. Cordier G, Delmas A (eds), Masson et Cie, Paris, France. 1962;3(9):719.

8. Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека. под ред. Б. А. Долго-Сабурова. 6-е изд., перераб. и доп. Ленинград: Медгиз. 1962 [Tonkov VN. Textbook of normal human anatomy. ed. by BA Dolgo-Saburov. 6-th ed., revised and updated. Leningrad: Medgiz. 1962:764 (In Russ.)].
9. Feldman L, Davidsohn I, Danelius G. The so-called superior pulmonary sulcus tumor. *Ann Intern Med.* 1939;12(9):1507. doi:10.7326/0003-4819-12-9-1507.
10. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of superior sulcus tumor by irradiation followed by resection. *Ann Surg.* 1961;154(1):29-40. doi:10.1097/0000658-196107000-00003.
11. Teixeira JP. Concerning the Pancoast tumor: what is the superior pulmonary sulcus? *Ann Thorac Surg.* 1983;35(6):577-8. doi:10.1016/s0003-4975(10)61065-x.
12. HathiTrust Digital Library. Index Medicus [Internet]. [Accessed: January 26, 2022]. Available from: <https://babel.hathitrust.org/cgi/ls?field1=ocr;q1=Index%20Medicus;a=srchls;imt=ft>.
13. Brous M. A case of a superior sulcus tumour. *Med J Aust.* 1949;1(24):781-3. doi:10.5694/j.1326-5377.1949.tb68044.x.
14. Paulson DL. Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70(6):1095-104.
15. His W. Die anatomische Nomenclatur. Nomina anatomica, Verzeichniss der von der anatomischen Gesellschaft auf ihrer IX. Versammlung in Basel angenommenen Namen. 1895:200. doi:10.5962/bhl.title.44115.
16. Sobotta J. Atlas of human anatomy. 14th Ed. Putz R, Pabst R, eds. Munich: Elsevier Urban & Fischer. 2000:416.
17. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's anatomy for students. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2010:1183.
18. FIPAT. Terminologia Anatomica. 2nd ed. FIPAT.library.dal.ca. Federative International Programme for Anatomical Terminology. 2019:332.
19. Tobías JW. Síndrome ápico-costovertebral doloroso por tumor apical: su valor diagnóstico en el cáncer primitivo pulmonar. *Rev Med Lat Am.* 1932;19(Spa):1522-56.
20. Stein, JJ. Apical lung tumors: further observations with report of seven additional cases. *JAMA,* 1938;111:1612-1617.
21. Moersch HJ, Hinshaw HC, Wilson IH. Apical lung tumors or so-called superior pulmonary sulcus tumors. *Minnesota Med.* 1940;23:221-226.
22. Morris JH, Harken DE. The superior pulmonary sulcus "tumor of Pancoast" in relation to Hare's syndrome. *Ann Surg.* 1940;112:1-21.
23. Chardack WM, MacCallum JD. Pancoast tumor; five-year survival without recurrence or metastases following radical resection and postoperative irradiation. *J Thorac Surg.* 1956;31(5):535-42.
24. Breslin LJ. A sulcus tumour. *Can Med Assoc J.* 1941;44:56-57.
25. Detterbeck FC. Changes in the treatment of Pancoast tumors. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1990-7. doi:10.1016/s0003-4975(03)00134-6.
26. Харченко В.П., Кузьмин И. В. Рак легкого: Руководство для врачей. М.: Медицина. 1994:8 [Kharchenko VP, Kuzmin IV. Lung cancer: A guide for physicians. Moscow: Meditsina. 1994:8 (In Russ.)].
27. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008;(4):3-9 [Trakhtenberg AH, Kolbanov KI. Lung cancer. Atmosfera. Pulmonology and Allergology. 2008;(4):3-9 (In Russ.)].
28. Порханов В.А., Поляков И.С., Бодня В.Н. и др. Современные аспекты лечения пациентов с верхушечным раком легкого. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008;(1):46-52 [Porokhanov VA, Polyakov IS, Bodnya VN, et al. Modern aspects of treatment in patients with apex lung cancer. Thoracic and cardiovascular surgery. 2008;(1):46-52 (In Russ.)].
29. Жарков В.В., Еськов С.А., Малькевич В.О. Оперативные доступы при опухолях легкого и инвазией в структуры верхней грудной апертуры грудной клетки. Онкологический журнал. 2007;1(4):61-71 [Zharkov VV, Eskov SA, Malkievich VO. Operative accesses for lung tumors and invasion into the structures of the upper thoracic inlet of the chest. Journal of Oncology. 2007;1(4):61-71 (In Russ.)].
30. Frost TT, Wolpaw SE. Intrathoracic sympathoblastoma: producing the symptomatology of a superior pulmonary sulcus tumor (Pancoast). *Am J Cancer.* 1936;26:483-492.
31. Fulton JF. Horner and the syndrome of paralysis of the cervical sympathetic. *Arch Surg.* 1929;18:2025-2039.
32. Fulton JF. Edward Selleck Hare (1812-1838) and the Syndrome of paralysis of the cervical sympathetic. *Proc R Soc Med.* 1929;23(2):152-7.
33. Hare ES. Tumor involving certain nerves. *London Med Gaz.* 1838;29. Wilson and son. 1839; 1:16-18.

Поступила в редакцию 27.01.2023  
 Прошла рецензирование 21.02.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

*V.P. Kurchyn<sup>1</sup>, A.L. Akopov<sup>2</sup>, T.A. Kuznetsova<sup>1</sup>*

### **Superior pulmonary sulcus (Pancoast) tumor: historical aspect, terms and definitions**

<sup>1</sup>N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, the Republic of Belarus

<sup>2</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

The article describes the stages of forming modern concepts of the Pancoast tumor, clinically manifested by pain syndrome and eye disorders. The established eponym of the tumor and syndrome includes the name of American radiologist H.K. Pancoast, who extensively described the clinical and radiological semiotics of the tumor and gave it the name «superior pulmonary sulcus tumor» in 1924 and 1936. Despite nearly 100 years having passed since then, the validity of the name, anatomical aspect, organ origin of the tumor, its histogenesis, and the characteristics of its clinical course remain the subject of discussion until now. The historical priority of describing the tumor and syndrome belongs to English surgeon E.S. Hare; however, his discovery became widely known after the eponym associated with H.K. Pancoast's name emerged. Misconceptions regarding Pancoast's concept of this tumor and its name, «superior pulmonary sulcus tumor,» continue to be found in scientific publications to the present day.

**Keywords:** Pancoast tumor; Pancost syndrome; superior pulmonary sulcus

**For citation:** Kurchyn VP, Akopov AL, Kuznetsova TA. Superior pulmonary sulcus (Pancoast) tumor: historical aspect, terms and definitions. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):565-570. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-565-570

**Сведения об авторах:**

*Курчин Вячеслав Петрович*, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории торакальной онкопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; +37529352-50-63, SPIN-код: 6881-4631, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-0015>, [kvp956@rambler.ru](mailto:kvp956@rambler.ru).

*Акопов Андрей Леонидович*, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела торакальной хирургии, заведующий кафедрой клинической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России; +7(921)939-37-23, SPIN-код: 3949-9347, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8698-7018>, [akopovand@mail.ru](mailto:akopovand@mail.ru).

*Кузнецова Татьяна Анатольевна*, канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», 223040, Минский р-н, агр. Лесной; +37529669-31-35, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3854-8074>, [taniac50@rambler.ru](mailto:taniac50@rambler.ru).

*Kurchin Vyacheslav Petrovich*, DSc (Med.), Prof., Chief Researcher at the Laboratory of Thoracic Oncopathology, N.N. Alexandrov National Cancer Centre, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3668-0015>, SPIN code: 6881-4631. Correspondence address: N.N. Alexandrov National Cancer Centre (agr. Lesnoy Minsk district, 223040), Laboratory of Thoracic Oncopathology, Chief Researcher Kurchin V.P., e-mail: [kvp956@rambler.ru](mailto:kvp956@rambler.ru), tel.: +37529352-50-63.

*Akopov Andrey Leonidovich*, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Thoracic Surgery, Head of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, email: [akopovand@mail.ru](mailto:akopovand@mail.ru), tel.: +7(921)939-37-23, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8698-7018>, SPIN code: 3949-9347.

*Kuznetsova Tatiana Anatolyevna*, PhD (Med.), Radiologist at the Department of Radiological Diagnostics, N.N. Alexandrov National Cancer Centre, agr. Lesnoy Minsk district, 223040, e-mail: [taniac50@rambler.ru](mailto:taniac50@rambler.ru), tel.: +37529 669-31-35, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3854-8074>.



В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,3</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>

## История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Статья посвящена 95-летию со дня основания Ленинградского института онкологии (ЛИО), носящего имя отца российской онкологии Николая Николаевича Петрова, а также первому из заведующих женского отделения Семену Абрамовичу Холдину, одному из наиболее близких помощников, а позже — соратников Н.Н. Петрова. В историческом развитии изложены основные направления научной деятельности отделения онкомамологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова от прошлого до настоящего времени, а также перспективы будущих исследований, описана история выполненных и настоящих исследований, которые возможны только в тесной кооперации с другими подразделениями и отделениями нашего центра им Н.Н. Петрова, а также в сотрудничестве с лучшими зарубежными онкологическими центрами.

**Ключевые слова:** онкомамология; школа онкомамологии; рак молочной железы

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Комяхов А.В., Семиглазов В.В., Беляев А.М. История 1-го хирургического отделения опухолей молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2023;69(3):571–584. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-571-584

*«Наша великая страна должна знать своих ученых, это нужно для ее славной истории и для воспитания нашей талантливой молодежи на примерах беззаветного служения отечеству».*

С.А. Холдин (1965 г).

В марте 2022 г. исполнилось 95 лет со дня основания Ленинградского института онкологии (ЛИО), носящего имя отца российской онкологии Николая Николаевича Петрова. Первоначально в институте были развернуты два общео онкологических отделения (женское и мужское) и специализированное онкогинекологическое отделение. Заведующим женского отделения был назначен Семен Абрамович Холдин, один из наиболее близких помощников, а позже — соратников Н.Н. Петрова (рис. 1).



Рис. 1. Доктор медицинских наук, профессор Семен Абрамович Холдин (1896–1975)

Автор более 200 печатных трудов, в т. ч. трех солидных монографий, С.А. Холдин соавтор больших руководств: «Злокачественные опухоли» (1952–1962 гг.), «Семиотика и диагностика злокачественных опухолей», «Профилактика злокачественных опухолей». Незадолго до кончины С.А. Холдин закончил монументальный труд по диагностике и лечению опухолей прямой и толстой кишки. Его монография «Злокачественные новообразования прямой кишки» (1955) стала настольной книгой хирургов и онкологов. С.А. Холдин являлся признанным авторитетом в вопросах диагностики, клиники и лечения опухолей молочной железы. Он впервые применил и обосновал электрохирургическую методику операций при инфильтративных фор-

мах опухолей, в его клинике первыми в стране приступили к химиотерапии, использованию гормональных препаратов как для лечения, так и для профилактики местных рецидивов и отдаленных метастазов рака молочной железы. С.А. Холдин был в нашей стране основоположником использования расширенных подмышечно-грудных мастэктомий.

Операция Холстеда считалась стандартом лечения рака молочной железы (РМЖ). С 1958 г. начинается разработка более щадящих «модифицированных» операций по Пейти-Дайсону с сохранением большой грудной мышцы. В эти же годы ряд исследователей за рубежом (J. Urban, U. Veronesi) и в СССР (С.А. Холдин, Л.Ю. Дымарский) взяли курс на «сверхрадикальные» операции, получившие название «мастэктомия по Урбану–Холдину». В модификации Семена Абрамовича Холдина и Леонида Юльевича Дымарского расширенная мастэктомия выполнялась экстраплеврально, а дефект грудной стенки закрывался частью большой грудной мышцы. Позже, по предложению В.Ф. Семиглазова и И.К. Селезнева (1970) грудные мышцы сохранялись, а дефект грудной стенки прикрывался кожно-жировым лоскутом с вакуумным дренированием раны. Это сократило продолжительность операции почти на один час и снизило число осложнений (частичный некроз мышцы). К 1990-м гг. в мире было выполнено несколько тысяч таких операций. В институте онкологии им. Н.Н. Петрова в исследование было включено свыше 1,5 тыс. пациентов с центральной и медиальной локализацией опухоли (более чем у 750 из них были выполнены расширенные мастэктомии) [1].

Проведенная позже оценка и метаанализ отдаленных результатов после различных вариантов радикальных мастэктомий при операбельных стадиях РМЖ не показали достоверного улучшения показателей 5-летней общей выживаемости пациентов, подвергшихся расширенным операциям, в сравнении с мастэктомией меньшего объема (V. Semiglazov, 1997; U. Veronesi, 1997). Это, конечно, не означает что эти «сверхрадикальные» хирургические вмешательства были выполнены напрасно. В годы их широкого применения (в СССР, США и в Западной Европе) еще не существовало высокоэффективных схем химиотерапии, не определялись рецепторы стероидных гормонов (ER, PR) для планирования адекватной эндокринотерапии, не была исследована методология лучевой терапии на парастернальную зону — наиболее часто поражаемую метастазами при центральной и медиальной локализации первичной опухоли.

Прогресс в выявлении ранних стадий РМЖ (благодаря маммографическому скринингу) и

явное усиление эффективности системной терапии определили все более частое проведение органосохраняющего лечения и, что более важно, снижение смертности от РМЖ. Во многих европейских странах удельный вес радикальных мастэктомий при операбельных стадиях снизился с 95 % до 25 %. Рассматривая в целом органосохраняющее лечение, надо учитывать, что даже при самых агрессивных опухолях (HER2-позитивных, трижды негативных) при помощи современной неoadьювантной системной терапии удается достичь выраженного клинического и патоморфологического регресса, что позволяет выполнить сохраняющее молочную железу хирургическое вмешательство.

Одним из главных последователей С.А. Холдина был доктор медицинских наук Дымарский Леонид Юльевич (1924–1984) (рис. 2).



Рис. 2. Советско-американское совещание. Слева направо: Александрова Г.А., Дымарский Л.Ю., Павлов К.А. Ленинград, Дом Архитектора, 1976 г.

Леонид Юльевич после окончания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1947 г. служил на кораблях Военно-морского флота. В 1953 г., после демобилизации работал в Институте онкологии АМН ССР, вначале методистом в оргметодотделе, в поликлинике, а с июня 1966 г. старшим научным сотрудником I хирургического отделения.

Уже при работе в оргметодотделе и в поликлинике Л.Ю. Дымарский пишет научно-поисковые работы по лечению карбункула и фурункула лица, тромбозу подкожных вен брюшной стенки, о проведении диспансеризации, как активного метода профилактики злокачественных опухолей.

Работая в I хирургическом отделении под руководством С.А. Холдина, он проводит большую исследовательскую работу по лимфогенному метастазированию РМЖ, дает клиническую и анатомическую характеристику путей лимфогенного метастазирования, особенностей развития течения и лечения двухстороннего РМЖ. В 1958 г. им защищена кандидатская диссертация

на тему «Надключичные метастазы при раке молочной железы», а в 1967 г. — докторская диссертация на тему «О регионарном и отдаленном метастазировании при раке молочной железы» [2].

Он автор 112 научных работ, из которых — 6 монографий.

Под руководством Л.Ю. Дымарского подготовлено 5 кандидатских, 2 докторских диссертации.

Л.Ю. Дымарский был требовательным к себе и внимательным к товарищам по работе, обладал тонким чувством юмора, был обаятельным, аккуратным и высоко критичным при обсуждении онкологических проблем. Он пользовался большим авторитетом среди сотрудников Института и онкологов страны (рис. 3).



Рис. 3. 1 ряд: Бавли Я.Л., Дымарский Л.Ю., Селезнев И.К. 2 ряд: Семиглазов В.Ф., Орлов А.А., Ржанков С.В. 8 марта 1978 г.

Основные публикации Л.Ю. Дымарского:

1. Лечение рецидивов и метастазов рака молочной железы. Л, Медицина, 1965, 152 с.
2. Онкология в практике поликлинического врача. М., 1968.
3. Онкология поликлинического врача. М., 1979, 264 с.
4. Расширенные радикальные операции при раке молочной железы. Л., 1975.
5. Химиотерапия при раке молочной железы. Медицина, 1976, 184 с.

В течение многих лет основным помощником С.А. Холдина был Юрий Викторович Петров (1909–1969).

Юрий Викторович Петров — крупный клиницист-онколог, многолетний сотрудник Института онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ СССР, прошедший в этой школе путь от аспиранта до руководителя клиническим отделением.

Будучи привлечен в ряды Красной Армии в начале финской компании, Ю.В. Петров в дальнейшем состоял старшим ординатором корпусного госпиталя в Бресте, где его застала Великая Отечественная война. Участвуя наравне с доблестными защитниками Брестской крепости

в борьбе с наступавшими фашистскими полчищами, Юрий Викторович отдавал все силы на лечение раненых и больных. Многим из них он спас жизнь своей самоотверженной работой.

По возвращению в Ленинград Ю.В. Петров вновь приступает к работе в Институте онкологии сначала ординатором, потом младшим, а затем и старшим научным сотрудником.

В последние 3 года он становится во главе клинического отделения опухолей опорно-двигательного аппарата. В 1949 г. Юрий Викторович защитил диссертацию на степень кандидата медицинских наук, а в 1965 г. успешно защитил диссертацию на степень доктора медицинских наук (рис. 4).



Рис. 4. Мельников Р.А., Петрова Е.Н., Малюгина Л.Л., Петров Ю.В., Птохов М.П.

Ю.В. Петров является автором более 40 научных работ, в т. ч. одной монографии, посвященной клинике, диагностике и лечению РМЖ. Круг научных интересов Юрия Викторовича был весьма обширным. В его работах отражен опыт распознавания и лечения злокачественных опухолей молочной железы, желудка, костей, слизистых оболочек полости рта и языка (рис. 5).

Юрий Викторович был прекрасным клиницистом, отличным хирургом, беззаветно преданным делу помощи онкологическим больным, у которых он пользовался неизменной любовью и уважением.

Юрий Викторович принимал активное участие в общественно-политической жизни, состоял членом Правления Всесоюзного общества онкологов, был в течение многих лет до конца жизни бессменным ученым секретарем Ленинградского общества онкологов, был секретарем и членом редколлегии журнала «Вопросы онкологии».

Основная публикация Ю.В. Петрова: Рак молочной железы (диагностика, клиника, лечение). Л. Медицина. 1964. 208 с.

Среди ближайших и самых преданных коллег С.А. Холдина можно назвать заслуженного врача СССР Игоря Константиновича Селезнева

НЕОАДЬЮТИВНАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

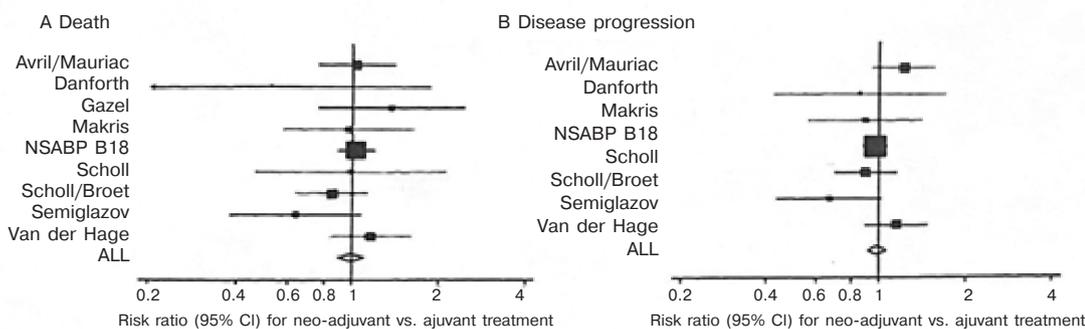


Рис. 5. Мета-анализ первых клинических испытаний неоадьювантной терапии РМЖ (D. Mauri и соавт., 2005)

и доктора медицинских наук Якова Лазаревича Бавли. И.К. Селезнев одинаково блестяще выполнял расширенные (подмышечно-грудинные) операции и брюшно-анальные электрорезекции при опухолях прямой кишки. Я.Л. Бавли провел многочисленные исследования эффективности химиотерапии РМЖ, защитив по материалам работы докторскую диссертацию.

Огромное число работающих в разных онкологических клиниках когда-то учились и работали вместе у С.А. Холдина. К ныне здравствующим стоит отнести: канд. мед. наук Наилу Шамильевну Мигманову, канд. мед. наук Нину Юрьевну Бараш (дочь Ю.В. Петрова), канд. мед. наук Раису Тихоновну Попову, Александра Александровича Орлова (первого исследователя минимального РМЖ).

В относительно короткий с точки зрения истории период (1975–1985 гг.) произошел коренной переход 1-го отделения от одного хирургического лечения (мастэктомия, брюшно-анальные резекции) к комбинированному и комплексному лечению РМЖ.

В отделении опухолей молочной железы института им. Н.Н. Петрова был взят курс на выполнение органосохраняющих операций и проведение международно признанных рандомизированных клинических испытаний адьювантной и неоадьювантной цитотоксической химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии РМЖ [1].

Неоадьювантная системная терапия с применением таких препаратов, как доксорубицин и таксаны, является эффективным лечением больных РМЖ и приводит к повышению частоты успешного выполнения органосохраняющих операций, а также к снижению удельного веса больных с метастатическим поражением аксиллярных лимфоузлов. Неоадьювантная химиотерапия также предоставляет возможность оценить чувствительность опухоли к конкретному препарату, что является исключительно важным моментом при планировании послеоперационной

(адьювантной) терапии. Крупные исследования химиотерапевтического лечения 2-й и 3-й фазы показали, что предоперационное лечение может проводиться в течение 3-4 мес. без ухудшения результатов местного лечения и показателей общей выживаемости. Метаанализ первых 9 рандомизированных исследований (V. Semiglazov и соавт., 1994) продемонстрировал эквивалентность неоадьювантной и адьювантной терапии РМЖ в отношении выживаемости (рис. 6, D. Mauri и соавт., 2005).

Результаты наших исследований эффективности неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии публикуются не только в отечественных журналах и в монографиях, но также в крупнейших международных журналах (Ann Oncology, The Breast, Lancet Oncology, Journale Clinical Oncology), а также в монографиях [3-9].

**Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer**

Vladimir F. Semiglazov<sup>1</sup> and Vladislav V. Semiglazov<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg  
<sup>2</sup>St.-Petersburg Pavlov Capital Medical University  
 Russia

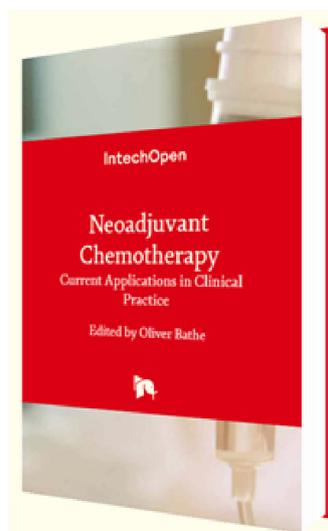


Рис. 6. Международное издание

Свыше 30 лет назад (1980) на основании изучения клинико-эпидемиологических признаков и анализа уровней продукции эстрогенов, прогестерона и других биохимических показателей на отделении впервые в мире было обосновано представление о патогенетическом многообразии РМЖ и существовании овариальной, надпочечниковой, инволютивной и других форм РМЖ, позже (через 10 лет) квалифицированного как открытие.

Прогресс молекулярной генетики, наблюдающийся в последние 5 лет и анализ «сигнатур» генов экспрессии позволил уточнить биологические характеристики этих опухолей и выделить ряд молекулярно-генетических подтипов: люминальные А и В, HER2-экспрессирующий, базальноподобный.

На основании анализа базы данных канцер-регистра отделения опухолей молочной железы, располагающей информацией более чем на 5 000 пациентов с РМЖ (2000–2011 гг.), впервые в Российской Федерации аспирантом отделения К.Д. Пеньковым была проведена оценка эффективности лечения различных биологических (ИГХ) подтипов РМЖ.

Было доказано, что:

наиболее благоприятное клиническое течение и исход заболевания наблюдается при люминальном А РМЖ. Показатели 5-летней общей выживаемости достигают 90 %;

проведение адъювантной химиотерапии, включающей антрациклины и таксаны, у больных трижды-негативным РМЖ явно улучшает показатели 5-летней общей выживаемости (92 % против 50 % в контроле,  $p < 0,05$ );

частота объективных клинических ответов на предоперационную гормонотерапию в группе люминального А РМЖ выше, чем на химиотерапию (75 % против 40,5 % соответственно,  $p = 0,048$ ).

До проведения нашего проспективного рандомизированного исследования существовало очень мало (если таковые вообще были) прямых сравнений неoadъювантной эндокринотерапии и неoadъювантной первичной химиотерапии у больных гормончувствительным РМЖ. На ASCO 2004 (New Orleans, USA) было признано, что это первое в мире прямое рандомизированное исследование, сравнивающее неoadъювантные эндокрино- и химиотерапию.

Было рекомендовано использовать неoadъювантную гормонотерапию у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности (V.F. Semiglazov ASCO, 2004; St. Gallen, 2007, 2021.) [10]. Таким образом, в качестве метода определения оптимальной тактики неoadъювантной терапии может выступать геномное исследование трепан-биоптатов опухоли. Пациенты, дости-

гающие pCR после стандартно неoadъювантной терапии, должны также получать стандартную адъювантную терапию, например, эндокринотерапию. Полученные результаты этого исследования легли в основу рекомендаций St.Gallen-2007 и 2021 «О неoadъювантной эндокринотерапии ER-позитивного рака молочной железы».

Особую актуальность представляет поиск эффективных методов терапии наиболее агрессивных опухолей молочной железы: HER2-позитивного и трижды-негативного РМЖ. В рамках международного проекта (Gianni L., Semiglazov V., Wojok A. и соавт.) было проведено клиническое испытание «Неoadъювантная химиотерапия с анти-HER2 таргетным препаратом (трастузумаб) с последующим адъювантным трастузумабом» (NOAH trial, Lancet 2010, 375:377–384), показавшее более высокую частоту достижения полного патоморфологического ответа у пациенток, получавших неoadъювантный трастузумаб (38 % против 19 %,  $p = 0,001$ ), а также улучшение 3-летней бессобытийной выживаемости (71 % против 56 %). При местнораспространенном и «воспалительном» РМЖ проведено два крупных клинических испытания с основным участием НИИ им. Н.Н. Петрова (Neo Sphere и Neo ALLTO) — (исполнители L. Gianni., V. Semiglazov, V. Ivanov). Оценивалась двойная «блокада» HER2 с помощью трастузумаба и пертузумаба в неoadъювантной терапии.

Полный патоморфологический регресс был достигнут у 74 % пациентов, получавших трастузумаб + пертузумаб и доцетаксел и у 8–16 % пациентов, леченных также двойной блокадой, но без неoadъювантной химиотерапии.

Исследования, проведенные в последние 5 лет, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и международные клинические испытания показали, что при ТНРМЖ и при HER2-позитивном РМЖ основные ожидания связываются с прогрессом иммунологических подходов и проведения эффективной иммунотерапии.

Высокая мутационная нагрузка в опухоли является надежным предиктором ответа на иммунотерапию при ТНРМЖ, что может быть объяснено тем фактом, что опухоли, содержащие больше мутаций, экспрессируют больше аберрантных белков, которые могут служить антигенами, распознаваемыми иммунной системой и индуцирующими иммунный ответ.

Включение в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли (TILs) — представляется ключевым шагом в понимании биологии ТНРМЖ и HER2-позитивного РМЖ (S. Loi и соавт., 2021, Denkert и соавт. 2021, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, А.И. Целуйко (2020)).

Количественная патоморфологическая оценка TILs привносит больше прогностической информации, чем степень злокачественности (G) при HER2-позитивном и ТНРМЖ (V. Semiglazov 1974, 2022).

Высокие результаты были описаны в исследовании, проведенном А.И. Целуйко (2022) и М. Miyashita, которые оценивали соотношение CD8/FOXP3 в исходной и в резидуальной опухоли. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) оказался выше у пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 по сравнению с группой пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3. Эти результаты показывают роль иммунной активации в опухолевой строме как прогностического фактора [11–12].

А.И. Целуйко и А.Г. Худайбергенова (2021, 2022) показали, что химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неoadъювантной химиотерапии наблюдается снижение Т-регуляторных (CD4) и увеличение Т-цитотоксических (CD8) клеток в тканях и образцах крови, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте лечения.

Было подтверждено, что при РМЖ патогенетический путь через экспрессию PD1 и лиганда PDL-1 является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В последние годы были разработаны моноклональные антитела, блокирующие иммунные «чекпойнт-белки». При РМЖ наиболее исследован препарат атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело).

В неoadъювантном исследовании NeoTrip (L. Gianni, V. Semiglazov и соавт., 2019) статистически значимой зависимости достижения pCR от добавления атезолизумаба не выявлено во всей группе. При этом частота pCR была выше у пациентов с позитивным PD-L1 ( $p < 0,0001$ ).

При более длительном наблюдении за пациентами было показано, что комбинация атезолизумаба, карбоплатина и набпаклитаксела существенно увеличивает частоту достижения pCR.

Являясь участником конференций ESMO (2020–2022) и экспертами St. Gallen (2019, 2021), мы рекомендуем, чтобы большинство пациентов с ТНРМЖ и HER2-позитивным РМЖ с опухолями более 2 см (T2 и более) получали неoadъювантную химиотерапию, чтобы изначально понять их «базисную биологию» (чувствительность или резистентность к терапии). Степень клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантную системную терапию рассматривается как своего рода (предиктивный) предсказательный маркер.

Несмотря на использование современных лекарственных средств при проведении неoadъ-

ювантной системной терапии (НСТ) с целью снизить стадию РМЖ или, даже, полностью устранить инвазивную опухоль (pCR), все же у 30–40 % леченных пациентов выявляется остаточная опухоль в молочной железе или в удаленных регионарных лимфоузлах (резидуальное заболевание).

Вопрос системного лечения резидуального РМЖ после неoadъювантной системной терапии резидуального РМЖ по настоящее время оставался спорным и не решенным как в зарубежной, так и в отечественной клинической онкологии. В мировых и отечественных клинических рекомендациях независимо от наличия или отсутствия резидуальной опухоли, только пациентам с люминальным ER+/HER2- РМЖ назначалась адъювантная эндокринотерапия длительностью до 5 лет.

Впервые в Российской Федерации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2016–2022 гг. было проведено исследование «Адъювантное лечение резидуального рака молочной железы после неoadъювантной системной терапии» (С.С. Ерещенко и соавт., 2022).

При этом подтвердился вывод предыдущего исследования сотрудницы института В.О. Башлык-Смирновой об изменении фенотипа после неoadъювантной химиотерапии у 7–20 % пациентов.

У пациентов с полным патоморфологическим ответом на неoadъювантную терапию, подвергшихся органосохраняющему лечению, рецидив заболевания возникал в 3 раза реже по сравнению с пациентами с резидуальной опухолью (6,85 % против 19,5 %,  $p = 0,01$ ).

В течение многих лет НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова занимается проблемой выявления РМЖ, включая скрининг. В 1980 г. решением отдела рака ВОЗ был создан Международный Центр ВОЗ по ранней диагностике РМЖ на базе нашего отделения. Чуть позже в 1983 г. отдел рака ВОЗ рекомендовал провести проспективное рандомизированное исследование роли самообследования в раннем выявлении и снижении смертности от РМЖ. 17-летние результаты этого проекта были доложены В.Ф. Семиглазовым на конгрессе UICC в Осло (Норвегия). Регулярное проведение СМЖ увеличивало на 5 % показатели 10-летней общей выживаемости, но не сказалось на снижении смертности от РМЖ. Начиная с 1985 г. Отделение опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова участвует в проекте EBCTCG [Early Breast cancer Trialists' Collaborative group], Оксфорд. Эта группа экспертов на основании метаанализа, проводимого биостатистиками Оксфордского Университета, дают объективную оценку эффективности хирургического,

лучевого и системного лечения (химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия) пациентов с РМЖ. Среди многочисленных исследований в Оксфорде особое место занимает проект ATLAS (адьювантный тамоксифен 5 лет против 10 лет). НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова является координатором (В.Ф. Семиглазов) по этому проекту (ответственный исполнитель Н.Ю. Бараш). Исследование начато в 1996 г. Руководитель от Оксфордского университета (проф. С. Davis, R. Gray, R. Peto). Исследование показало, что 10-летняя терапия тамоксифеном достоверно снижает смертность от РМЖ на втором десятилетии наблюдения.

Исполнители проекта ATLAS с российской стороны: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, онкологические диспансеры Санкт-Петербурга, Рязани, Алтайский онкологический центр в Барнауле, онкологический центр в Архангельске, Екатеринбург, Ярославская медицинская академия, Ленинградский онкологический диспансер, НИИ онкологии им. Герцена (Москва).

Результаты проводимых исследований представлялись нами в виде докладов или лекций в рамках ASCO (2004, 2005) ESMO, ESSO, St. Gallen BC Symposium, практически на всех крупных онкологических съездах и конференциях Европы, Азии и Северной Америки (San Francisco, San Diego, Chicago, San-Antonio).

Благодаря маммографическому скринингу и эффективной неoadьювантной системной терапии, особенно при ТНРМЖ и HER2-позитивном раке более чем у половины пациентов, удается достичь патоморфологический полный ответ (pCR), когда возможно выполнять органосохраняющие операции. У части этих пациентов, достигших pCR, исследуется возможность отказа от любого хирургического вмешательства [12–16].

С другой стороны, у части пациентов с наличием мутации BRCA1/2 генов рекомендуется выполнять профилактическую мастэктомию различной модификации. Учитывая, что мутация BRCA1/2 случается в основном у молодых женщин, требуется выполнение реконструктивно-пластического вмешательства у молодых женщин, и одновременно решается вопрос о билатеральной овариэктомии и/или сальпингоэктомии, поскольку мутация BRCA1/2 касается риска возникновения и рака яичников.

Отделению опухолей молочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова принадлежит первенство в изучении информативности и безопасности выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов при раннем РМЖ (2001 г. — начало исследований), а также биопсии сигнальных лимфоузлов у пациентов с местно-распространенным РМЖ после эффективной неoadью-

вантной системной терапии (С.Г. Петровский, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, А.В. Комяхов, А.С. Емельянов, Е.К. Жильцова, Л.П. Гиголаева, К.Ю. Зернов).

За 3 года до этого исследования Петр Владимирович Криворотько провел анализ отдаленных результатов ограниченной (не более 10 лимфоузлов) подмышечной диссекции в сравнении со стандартной (классической) лимфодиссекцией (более 10 лимфоузлов). Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости оказались одинаковыми (85,3 % и 87,5 %,  $p < 0,05$ ). Эта работа послужила обоснованием для дальнейшей разработки метода биопсии сигнальных лимфатических узлов.

П.В. Криворотько в 2013 г. завершил важное проспективное исследование: «Роль радионуклидных методов в определении степени распространения и тактики лечения больных раком молочной железы». В кооперации с радиологами разработан и внедрен в практику метод использования полуколичественного коэффициента накопления отечественного туморотропного радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -технитрила ( $^{98m}\text{Tc}$ ) в опухоли при сцинтиграфии молочных желез у больных РМЖ. Доказана необходимость включения сцинтиграфии молочных желез в число стандартных методов диагностики опухолей до 10 мм. Установлено значение сцинтиграфии молочных желез для выявления мультицентричного характера первичного очага и определения тактики хирургического лечения. На основании проведенного исследования созданы алгоритмы совместного использования УЗИ и сцинтиграфии регионарных лимфатических узлов для определения степени распространения опухолевого процесса. Установлены методические особенности визуализации сигнальных лимфатических узлов с коллоидами различного диаметра у больных РМЖ, позволяющие определить точную локализацию лимфатических узлов 1 и 2 порядка. Доказана целесообразность дополнительного использования сцинтиграфии молочных желез для контроля эффективности неoadьювантной полихимиотерапии у больных РМЖ [17–19].

Важным для понимания биологии РМЖ является углубленное изучение кинетики опухолевых клеток, или так называемой «естественной истории» роста РМЖ, проведенного В.М. Моисеенко.

Широкий диапазон колебаний среднего фактического времени удвоения обусловлен тем, что большинство авторов изучали темп роста по материалам программ скрининга. В маммографическом скрининге увеличивается вероятность выявления медленно растущих раков (length bias). Кроме того, из анализа, как правило, ис-

ключались больные, у которых на предыдущей маммограмме опухоль не определялась. Эти методические погрешности привели, по-видимому, к искусственному завышению фактического времени удвоения. Среднее время удвоения составило 98 и 60 дней. Более того, среднее фактическое время удвоения может быть и ниже (опухоли могут расти несколько быстрее), т. к. из анализа этими авторами также исключались больные с рентгенонегативными опухолями, которые, как правило, растут очень быстро. Попытки определения продолжительности «естественной истории» роста РМЖ до клинической манифестации на основе обратной экстраполяции (при условии роста опухоли с постоянной скоростью — экспоненциально) показали, что она составляет в среднем 8,35 года (от 1,75 до 18,4 лет) [20–24].

Большое число женщин с ранним РМЖ получают агрессивные мультимодальные методы лечения, включая химиотерапию, которая улучшает выживаемость на популяционном уровне, но может не принести пользу каждому конкретному пациенту. В последнее десятилетие было внедрено несколько мультигенных сигнатур, проливающих свет на молекулярный фон и гетерогенность РМЖ, а также оказывающих помощь в улучшении нашей способности прогнозировать и стратифицировать пациентов для терапии. Близится к завершению трансляционное исследование «Мультигенные сигнатуры в планировании лечения РМЖ», проводимое Р.М. Палтуевым [25].

В.В. Клименко в исследовании «Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы» (руководители Т.Ю. Семиглазова, Е.Н. Имянитов), показала, что:

мутации в гене BRCA-1 является предиктивным маркером высокой чувствительности к неоадьювантной химиотерапии (полный патоморфологический регресс (pCR) зарегистрирован у 44,4 % больных);

низкий уровень экспрессии бета-тубулина III класса определяет группу больных РМЖ с повышенной чувствительностью к таксан-содержащей химиотерапии. В группе больных с низкой экспрессией полный патоморфологический ответ (pCR) на полихимиотерапию с включением таксанов был достигнут в 23,1 % случаев, тогда как в группе высокой экспрессии — только у 1,6 % больных ( $p < 0,05$ ).

В проведенном исследовании «Выявление, прогноз и лечение рака молочной железы в репродуктивном возрасте: модифицирующая роль беременности» (отв. исполнитель Гарик Альбертович Дашян) удалось доказать, что недостаточная онкологическая настороженность

врачей общей лечебной сети и акушер-гинекологов и, как следствие, неполное клиническое и инструментальное (УЗИ, биопсия) обследование беременных женщин обуславливают значительный удельный вес (58,2 %) запущенных (местно-распространенных) и метастатических форм РМЖ, возникшего на фоне беременности (РМЖБ). К моменту установления диагноза у 85 % больных РМЖБ определяются метастазы опухоли в региональные лимфатические узлы, а у 22,6 % — отдаленные метастазы в различные органы.

Опухоли больных РМЖ, возникшие на фоне беременности, относительно редко (40,5 %) экспрессируют рецепторы эстрогенов и/или прогестерона. При этом показатели общей 5-летней выживаемости при ЭР/ПР-положительных опухолях значительно выше, чем при ЭР/ПР-отрицательных опухолях (87,9 % против 66,2 %,  $p = 0,008$ ).

Экспрессия или амплификация HER2-neu, выявленная у 24,6 % больных РМЖБ, оказывала особенно неблагоприятное прогностическое влияние на больных, не получавших анти-HER2 терапию (показатель 5-летней общей выживаемости равнялся 38 % против 89 %, в группе с HER2-отрицательными опухолями,  $p = 0,05$ ).

При лечении пациентов с DCIS Владислав Владимирович Семиглазов показал, что дуктальная карцинома *in situ* (DCIS) является необлигатным предшественником инвазивного РМЖ и составляет более 25 % обнаруживаемого при маммографии РМЖ. DCIS редко диагностировалась до широкого введения маммографического скрининга, но на данный момент она диагностируется на маммограммах в одном случае из тысячи. Обнаружено, что без лечения только 20–30 % DCIS разовьется в инвазивную карциному молочной железы. Тем не менее, после диагностики DCIS всем женщинам рекомендуется провести лечение согласно современным рекомендациям с помощью комбинации хирургического лечения, лучевой терапии и гормонотерапии, что аналогично лечению пациентов с инвазивным РМЖ. После стандартного лечения отдаленные результаты выживаемости пациентов, леченных по поводу DCIS, превышают 95 %. Несмотря на то, что все случаи DCIS лечатся так, как если заболевание разовьется до инвазивного рака, DCIS представляет собой гетерогенное заболевание с широким диапазоном результатов лечения в зависимости от ее биологии. Отдаленные результаты после лечения так же благоприятны, как при ранних стадиях других видов рака, например, рака простаты, при котором активное наблюдение предлагается как одна из опций стандарта лечения [26–27].

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова располагает уникальной информацией о диагностике и лечении РМЖ у мужчин, встречающегося в 100 раз реже, чем у женщин. В частности, канд. мед. наук К.С. Николаев доказал, что наиболее частым биологическим подтипом РМЖ у мужчин является люминальный А рак (54 %), далее люминальный В (HER-2 негативный, в 32,1 % случаев) и трижды-негативный подтип (9,2 %). Люминальный В (ER+,HER-2 позитивный) подтип выявлен лишь у 4,6 % больных, а ER+/HER-2 позитивный подтип РМЖ не встречался [28–31].

В группе пациентов всеми остальными подтипами, кроме люминального А, назначение последовательно адъювантной химиотерапии с последующей эндокринотерапией в сравнении с больными, получившими одну эндокринотерапию, достоверно улучшало показатели общей выживаемости (87 % против 32 %,  $p = 0,008$ ).

В 2008 г. Научный комитет Европейского общества хирургической онкологии (ESSO) поручил НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова провести метаанализ рандомизированных исследований, сравнивающих ближайшие и отдаленные результаты применения одной лучевой терапии в сравнении с применением хирургического вмешательства у пациентов, достигших полной клинической ремиссии (сCR) после неоадъювантной химиотерапии. Было идентифицировано 8 таких исследований с различными подходами к локальному этапу лечения: одна лучевая терапия или хирургия [V. Semiglazov, 2008]. Среди пациентов с полным клиническим ответом (сCR), подвергшихся хирургическому вмешательству (в основном органосохраняющие операции), показатель полного патоморфологического регресса колебался от 25 % до 35,8 %. Таким образом, позитивное предиктивное значение (positive predictive value [PPV]) показателя сCR во всех 8 исследованиях оказалось низким (ранг от 29,9 % до 35 %). Была выявлена очевидная тенденция к нарастанию частоты местно-региональных рецидивов у пациентов, подвергшихся одной лучевой терапии (отличия в пользу хирургии ранжировались от 11 % до 20 %,  $RR = 1,53$ , 95 %  $CI = 1,1–2,10$ ;  $p = 0,02$ ). Но, к удивлению, не наблюдалось достоверных отличий показателей 5-летней безметастатической выживаемости [DDFS, summary risk ratio [RR] = 0,94, 95 %  $CI = 0,91–1,07$ ] и показателей общей выживаемости (OS,  $RR = 1,00$ , 95 %  $CI = 0,94–1,12$ ).

Эти результаты были представлены на 14-м конгрессе Европейского общества хирургической онкологии (Гаага, Нидерланды, 10–12 сентября 2008 г.) [V. Semiglazov, 2008]. Было высказано пожелание продолжить проспективные рандомизированные испытания целесообразности хирургического этапа у пациентов с полным

клиническим ответом (сCR) на неоадъювантную системную терапию, но с более надежными диагностическими методами оценки сCR, такими как магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

Фактически уже в те годы началось планомерное воплощение отдельных этапов общей темы: «Лечение рака молочной железы с полным клиническим ответом (сCR) на неоадъювантную системную терапию» (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, А.В. Комяхов, В.В. Семиглазов, Е.К. Жильцова, К.Ю. Зернов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, А.С. Емельянов, Э.Э. Топузов, К.С. Николаев, Р.В. Донских, О.А. Иванова).

В рамках комплексной оценки эффективности системной терапии выполнена кандидатская работа Александром Валерьевичем Комяховым «Оценка эффективности неоадъювантной системной терапии рака молочной железы с помощью магнитно-резонансной томографии и сонографии» под руководством В.В. Семиглазова [20].

В рамках работы была доказана необходимость включения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и соноэластографии в классический алгоритм диагностики (пальпация, маммография, УЗИ), что позволяет увеличить точность определения размера остаточной опухоли после завершения неоадъювантной химиотерапии более чем на 10 %, достигая 94,3 %. При этом наиболее объективным методом регистрации полного клинического ответа на НХТ опухоли оказались МРТ.

Основу алгоритма оценки НХТ РМЖ составляют комбинация МРТ и УЗИ с соноэластографией (СЭГ). Изменение коэффициента жесткости и эластотипа по данным СЭГ позволяет предсказать изменение размера остаточной опухоли при проведении неоадъювантной системной терапии с точностью до 80 % уже после 2–3 курсов лечения, раньше, чем при других методах лучевой диагностики [32–34].

В рамках серии многолетних клинических испытаний эффективности неоадъювантной системной терапии рака молочной железы (А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, Е.К. Жильцова, К.С. Николаев, С.С. Ерещенко, О.А. Мельникова, О.Л. Чагунава, О.Л. Петренко, В.В. Клименко, Р.С. Песоцкий, О.А. Иванова, А.А. Бессонов, А.С. Емельянов) были получены важные выводы (рис. 7), что предикторами полного патоморфологического ответа на неоадъювантную терапию являются: трижды-негативный [HR-/HER2-] и HER2-сверхэкспрессирующий [HR-/HER2+] биологические подтипы ( $p < 0,001$ ); степень гистологической злокачественности G3 ( $p < 0,001$ ); отсутствие экспрессии гормональных

рецепторов опухоли ER-/PR- (ОШ = 4,24; 95 % ДИ: 2,47–6,89;  $p < 0,001$ ); отсутствие поражения лимфоузлов до начала неoadъювантной терапии — cN0 (ОШ = 1,83; ДИ: 1,09–2,96;  $p < 0,05$ ).

Неoadъювантная химиотерапия увеличивает частоту выполнения органосохраняющей операции с 38 % до 54 %. Частота снижения стадии заболевания с cN1 до ypNO после НХТ достигает 51,4 %. Применяемая в исследовании методика стадирования аксиллярной области после неoadъювантной терапии, позволяет снизить частоту полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории cN1 до начала лечения со 100 % до 48 %, и выполнить только БСЛУ в 52 %.

Было доказано, что пациентам категории cN1, достигшим полного клинического ответа метастатических регионарных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии, возможно выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов в качестве метода стадирования аксиллярной области и отказа от полной аксиллярной диссекции при условии [35]:

идентификации трех или более сигнальных лимфатических узлов и отсутствия в них опухолевых клеток;

удалении маркированного до начала неoadъювантной терапии лимфатического узла (выполнения таргетной аксиллярной диссекции) и отсутствии в нем опухолевых клеток (А.С. Емельянов, С.Н. Новиков, Р.С. Песоцкий).

Основываясь на успехах системной терапии РМЖ, увеличения числа больных, достигших полного патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантной терапии, представляется целесообразным продолжение исследований по деэскалации хирургического этапа лечения больных РМЖ после НХТ (П.В. Криворотько).

Перспективными выглядят изучение методики вакуум-аспирационной биопсии опухолевого ложа первичного очага в молочной железе при достижении полного клинического ответа, особенно у больных с трижды-негативным и HER-2 позитивным РМЖ [36–38].

На протяжении последних трех лет выполняется проспективное исследование в кооперации с отделом лучевой диагностики (Е.А. Бусько), отделом лучевой терапии (С.Н. Новиков) и отделом патоморфологии опухолей (А.С. Артемьева) «Деэскалация хирургического лечения пациентов с РМЖ, достигших полного патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантную системную терапию и подтвержденного вакуум-ассистированной биопсией и биопсией сигнальных лимфоузлов» (научный руководитель исследования П.В. Криворотько).

Пять лет назад (март 2018 г.) сотрудники отделения опухолей молочной железы и наши

коллеги из других подразделений НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ сформировали и обосновали работу: «Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы» (В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, и др. Вопросы онкологии, 2018;64(3):289–297). Были поставлены следующие задачи:

создать унифицированную систему ускоренных клинических испытаний новых лекарственных средств и режимов при РМЖ;

разработать персонифицированную (биологически обоснованную) неoadъювантную системную терапию РМЖ.

При изучении показателей клинического ответа опухоли на системное лечение определить чувствительность и специфичность стандартных методов диагностики (физикального, ультрасонографии — эластографии, цифровой маммографии) и новых динамических методов диагностики (контрастной магнитно-резонансной маммотографии (МРТ), однофотонной эмиссионной — компьютерной маммотографии (ОФЭТКТ-КТ).

Как видно из последующих публикаций и трех монографий — эти задачи были полностью выполнены.

## Заключение

Рассматривая более чем 90-летнюю годовщину летописи I хирургического отделения опухолей молочной железы следует отметить, что хирургический этап лечения, отличаясь от прежних сверхрадикальных вмешательств, по-прежнему остается основным лечебным пособием I-го отделения. Однако в отличие от известных нам отделений опухолей молочной железы, в других центрах и диспансерах в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова уже в течение 40 лет одновременно проводятся интенсивные исследования биологических характеристик опухолей молочной железы, молекулярно-генетических и иммунологических маркеров предиктивных и прогностических маркеров чувствительности к цитотоксической химиотерапии, эндокринотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии.

Такие исследования возможны только в тесной кооперации с другими подразделениями и отделениями нашего центра им Н.Н. Петрова (отдел патоморфологии опухолей, лаборатория молекулярной генетики, иммунологический отдел, лаборатория эндокринологии, отдел лучевой диагностики, отдел радиотерапии, а также в сотрудничестве с лучшими зарубежными онкологическими центрами.

Благодаря маммографическому скринингу и эффективной неoadъювантной системной



Рис. 7. Коллектив отделения опухолей молочной железы  
 1 ряд: Гиголаева Л.П., Кубик О.М., Котова И.Ю., Зволянская О.Н., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Иванова О.А.  
 2 ряд: Гукова В.В., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бондарчук Я.И., Малышева И.Н.,  
 Зволянская О.В., Чанов В.С., Замятина Г.С., Еналдиева Д.А.

терапии, особенно при ТНPMЖ и HER2-позитивном раке более чем у половины пациентов удается достичь патоморфологический полный ответ (pCR), когда возможно выполнять органосохраняющие операции. У части этих пациентов, достигших pCR исследуется возможность отказа от любого хирургического вмешательства.

Постоянное нарастание числа национальных и международных клинических испытаний новых видов системной терапии и местного (хирургического и лучевого) лечения диктует необходимость быстрого их внедрения в практики. Сотрудники отделения участвуют в разработке рекомендаций Ассоциации онкологов России (АОР), Российского общества онкоммаммологов (РООМ), рекомендаций St.Gallen. Практически ежегодно отделение издает монографии и пособия по наиболее перспективным видам и направлениям лечения РМЖ.

За прошедшие годы на отделении подготовлено и защищено свыше 100 кандидатских и докторских диссертаций. На отделении прошли обучение с последующей защитой кандидатских и докторских диссертаций представители Казахстана, Узбекистана, Молдавии, Закавказья, Германии.

Завершая обзор основных событий, отражающих историю отделения опухолей молочной

железы, уместно упомянуть слова Семена Абрамовича Холдина, сказанные им на 70-летие академика А.И. Сереброва в 1965 г.: «Наша великая страна должна знать своих ученых, это нужно для ее славной истории и для воспитания нашей талантливой молодежи на примерах беззаветного служения отечеству».

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Петренко О.Л., и др. Органосохраняющее лечение после неoadъювантной терапии рака молочной железы. 2015;61(3):381-62 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Petrenko OL, et al. Organ-preserving treatment after neoadjuvant therapy for breast cancer. 2015;61(3):381-62 (In Russ.)].
2. Semiglazov VF. N3 category in the TNM classification of breast cancer needs to be defined more precisely. The Breast. 1997;6(4):217-20. doi:10.1016/s0960-9776(97)90578-6.
3. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Pre-operative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind

- multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527–32. doi:10.1023/a:1013128213451.
4. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol.* 2022;33(5):534-543. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.004.
  5. Semiglazov V, Tseluiko A, Kudaybergenova A, et al. Immunology and immunotherapy in breast cancer. *Cancer Biol Med.* 2022;19(5):609–18. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0597.
  6. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol.* 1994;5(7):591-5. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929.
  7. Semiglazov VF. Dependence of clinical course in breast cancer on tumour pathology. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1974;15(3):361-4.
  8. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54. doi:10.1002/cncr.22789.
  9. Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV, et al. 0177 Primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with ER-positive breast cancer: 5-year results. *Breast Cancer Res.* 2009;18(suppl.):63. doi:10.1016/s0960-9776(09)70200-0.
  10. Semiglazov VF, Kletsel A, Semiglazov VV, et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1–2, T3N0–1, T4N0M0). *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):530–530. doi:10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.530.
  11. Семиглазов В.Ф., Джелалова М.А., Ерещенко С.С. и др. Постнеоадьювантное лечение рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;9:232-41 [Semiglazov VF, Dzhejalova MA, Ereshchenko SS, et al. Postneoadjuvant treatment of breast cancer. *Medical Council.* 2020;9:232-41 (In Russ.)].
  12. Криворотко П.В., Песоцкий Р.С., Зернов К.Ю., и др. Опыт использования титанизированного сетчатого эндопротеза при реконструкции молочных желез. *Опухоль женской репродуктивной системы,* 2020;16(2):13–8 [Krivorotko PV, Pesotsky RS, Zernov KYu, et al. Immediate breast reconstruction using titanised mesh. *Tumors of female reproductive system.* 2020;16(2):13–8 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2020-16-2-13-18.
  13. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Дашян Г.А., и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Природа,* 2018;6(1234):29–31 (ИФ – 0,220) [Krivorotko PV, Tabagua TT, Dashyan GA, et al. Biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Priroda.* 2018;6(1234):29–31 (In Russ.)].
  14. Николаев К.С. Диагностика и лечение рака молочной железы у мужчин. Сборник научных трудов. Конференция молодых учёных. 2013:39-42 [Nikolaev KS. Diagnosis and treatment of breast cancer in men. *Collection of scientific papers. Conference of Young Scientists.* 2013:39-42 (In Russ.)].
  15. Николаев К.С. Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у мужчин. *Вопросы онкологии.* 2013;3:358-62 [Nikolaev KS, Clinical and morphological features of breast cancer in men. *Voprosy Onkologii.* 2013;3:358-62 (In Russ.)].
  16. Николаев К.С. Клинико-морфологические характеристики рака молочной железы у мужчин. Сборник научных трудов. Конференция молодых учёных. 2014:31-4 [Nikolaev KS. Clinical and morphological characteristics of breast cancer in men. *Collection of scientific papers. Conference of young scientists.* 2014:31-4. (In Russ.)].
  17. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы у мужчин. Глава в книге. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. М.: СИМК. 2014:298–341 [Nikolaev KS, Semiglazov VF. Breast cancer in men. Chapter in a book. Semiglazov VF, Semiglazov VV. *Mammary cancer. Biology, local and systemic treatment.* М.:СИМК. 2014:298–341 (In Russ.)].
  18. Николаев К.С., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы у мужчин (обзор литературы). Современная онкология. 2014;4(16):31-7 [Nikolaev KS, Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer in men (literature review). *Modern Oncology.* 2014;4(16):31-7 (In Russ.)].
  19. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы. - М.: МК, 2020:232 [Semiglazov VV, Krivorotko PV, Semiglazov VF. *International guidelines for the treatment of breast cancer.* М.:МК. 2020:232 (In Russ.)].
  20. Комяхов А.В., Мищенко А.В., Петрова А.С., и др. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2015;22(4):41–8 [Komyakhov AV, Mishchenko AV, Petrova AS, et al. Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2015;22(4):41–8 (In Russ.)].
  21. Семиглазов В.Ф. Книга:Ранняя диагностика опухолей молочной железы. Ташкент «Медицина» УзССР. 1989:184 [Semiglazov VF. *The book: Early diagnosis of breast tumors.* Tashkent “Medicine” UzSSR. 1989:184 (In Russ.)].
  22. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Семиглазова Т.Ю., и др. HER2 - позитивный рак молочной железы: стандартное и двойное таргетное лечение. *Вопросы онкологии.* 2013;3:341-46 [Semiglazov VF, Bozhok AA, Semiglazova TYu, et al. HER2 - positive breast cancer: standard and dual targeted treatment. *Voprosy Onkologii.* 2013;3:341-46 (In Russ.)].
  23. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., и др. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(11):46-51 [Semiglazov VF, Tseluiko AI, Donskikh RV, et al. *Immunology and immunotherapy of breast cancer. Effective pharmacotherapy.* 2020;16(11):46-51 (In Russ.)].
  24. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК. 2019:204 [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazov VV. *Immunology of breast cancer.* М.:СИМК. 2019:204 (In Russ.)].
  25. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., и др. Преодоление резистентности к терапии HER2 - сверхэкспрессирующего рака молочной железы (обзор). // Уральский медицинский журнал. 2014;02 (116):64-9 [Semiglazov VF, Paltuev RM, Semiglazov VV, et al. Overcoming resistance to HER2 therapy - overexpressing breast cancer (review). *Ural Medical Journal.* 2014;02 (116):64-9 (In Russ.)].

26. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., и др. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: поиск новых путей планирования. Вопросы онкологии. 2014;60(1):214–31 [Semiglazov VF, Semiglazov VV, Paltuev RM, Dashyan GA, Donskikh RV, Komyakhov AV, Krivorotko PV, Nikolaev KS, Nikitina IV, Semiglazova TYu. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: the search for new ways of planning. *Voprosy Onkologii*. 2014;60(1):214–31 (In Russ.)].
27. Семиглазов В.Ф., Семиглазова Т.Ю., Божок А.А., и др. Неoadьювантная таргетная терапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2013;6:12-6 [Semiglazov VF, Semiglazova TYu, Bozhok AA, et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. *Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology*. 2013;6:12-6 (In Russ.)].
28. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-54. doi:10.1002/cncr.22789.
29. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov V, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs. chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:519.
30. Ерещенко С.С., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В. и др. Лечение резидуального рака молочной железы. Фарматека. 2020;27(7) [Ereshchenko SS, Semiglazov VF, Krivorotko PV, et al. Treatment of residual cancer of the mammary gland. *Farmateka*. 2020;27(7) (In Russ.)].
31. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., и др. К вопросу об интерпретации результатов скинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом у больных РМЖ. Эффективная фармакотерапия. 2013:24–30 [Krivorotko PV, Novikov SN, Kanaev SV, et al. On the issue of interpretation of the results of scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Technetile in patients with breast cancer. *effective pharmacotherapy*. 2013:24–30 (In Russ.)].
32. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Опыт реконструкции молочной железы с использованием торакодорзального лоскута. Вопросы онкологии, 2018;64(2):206–10 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Experience in breast reconstruction using a thoracodorsal flap. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(2):206–10 (In Russ.)].
33. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(3):289–297 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Effect of systemic and radiation therapy on complications in oncoplastic surgery for breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(3):289-97 (In Russ.)].
34. Криворотко П.В., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2018;64(3):298–302 [Krivorotko PV, Zernov KYu, Dashyan GA, et al. Influence of systemic and radiation therapy on complications in oncoplastic surgery of breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(3):298–302 (In Russ.)].
35. Криворотко П.В., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., и др. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadьювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(3):29–39 [Krivorotko PV, Mortada VV, Pesotskiy RS, et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. *Tumors of female reproductive system*. 2022;18(3):29–39. (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2022-18-3-29-39.
36. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Книга: Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение). СПб: Гиппократ, 1992:240 [Semiglazov VF, Vesnin AG, Moiseenko VM. The book: Minimal breast cancer (prevention, detection, treatment). St. Petersburg: Hippocrates, 1992:240 (In Russ.)].
37. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия. 2015;10:32 [Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV. Endocrine therapy for breast cancer: overcoming resistance. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;10:32 (In Russ.)].
38. Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазов В.В., и др. Магнитно-резонансная томография в первичной диагностике и оценке эффективности неoadьювантной терапии у больных раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2015;10:32 [Semiglazov VF, Komyakhov AV, Semiglazov VV, et al. Magnetic resonance imaging in the primary diagnosis and evaluation of the effectiveness of neoadjuvant therapy in patients with breast cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;10:32 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 07.02.2023

Прошла рецензирование 17.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>,  
V.V. Semiglazov<sup>1,3</sup>, A.M. Beliaev<sup>1,2</sup>

### History of the 1st surgical department of breast tumors

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

The article is dedicated to the 95th anniversary of the founding of the Leningrad Institute of Oncology, named after the father of Russian oncology, Nikolai Nikolaevich Petrov. The first head of the women's department was Semen Abramovich Kholdin, one of the closest assistants of N.N. Petrov. The article covers the main directions of research activity of the Breast Oncology Department at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from the past to the present, as well as outlines prospects for future. It emphasizes the history of accomplished and ongoing research conducted in close cooperation with other departments and divisions of N.N. Petrov Center, as well as in collaboration with leading international cancer centers.

**Keywords:** oncomammology; school of breast cancer; breast cancer

For citation: Semiglazov VF, Krivorotko PV, Komyakhov AV, Semiglazov VV, Beliaev AM. History of the 1st surgical department of breast tumors. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):571–584. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-571-584

## Сведения об авторах

*Семиглазов Владимир Федорович*, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель научного отделения опухолей молочной железы 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>.

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы, заведующий отделения опухолей молочной железы 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>.

*Комяхов Александр Валерьевич*, канд. мед. наук, науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.

*Семиглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, доц., заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; eLibrary SPIN: 6786-9577; [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru).

*Беляев Алексей Михайлович*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68; заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; eLibrary SPIN: 9545-9473, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>, [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru).

*Vladimir F. Semiglazov*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Head of of the Research Division of Breast cancer Oncology N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Semiglazov Vladimir Fedorovich*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Head of of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.

*Krivorotko Petr Vladimirovich*, DSc (Med.), Prof., Leading Research Fellow, the Research Division of Breast Cancer Oncology. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

*Komyakhov Alexandr Valeryevich*, PhD (Med.), Research Fellow of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.

*Semiglazov Vladislav Vladimirovich*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Oncology of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the MoH of Russia; Leading Research Fellow of the Research Division of Breast Cancer Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya St., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, e-mail: [oncology.spbgmu@mail.ru](mailto:oncology.spbgmu@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>; eLibrary SPIN: 6786-9577.

*Alexey Mikhailovich Beliaev*, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Director of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Head of the Department of Oncology of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>; eLibrary SPIN: 9545-9473.