

ISSN 0507-3758 (Print)
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6—2023

TOM 69 VOL. 69

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

6
ТОМ 69
2023

Voprosy onkologii = Problems in oncology

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Артемова А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

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

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО, (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

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

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

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ, (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР, (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

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

Кармазановский Г.Г., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-9357-0998

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

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

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

Манукян Н.В., проф., НЦО имени В.А. Фанарджяна, (Ереван, Республика Армения)

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

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., РСНПМЦОиР, (Ташкент, Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

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

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

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

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

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

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

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

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

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

Karmazanovsky G.G., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Surgery named after A. Vishnevsky, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-9357-0998

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

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

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Fanariyan, (Yerevan, Armenia)

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

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

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

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

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

Urmancieva A.F., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

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

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

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

Barchuk A.A., PhD Med., EUSP, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4629-3326

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

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Владимирова Л.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Гафтон Г.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Иванов С.А., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии, (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Имянитов Е.Н., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Карачун А.М., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Комаров Ю.И., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Криворотко П.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Левченко Е.В., чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Малек А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Моисеенко В.М., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Петров С.Б., д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Проценко С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5026-0009

Раджабова З.А.-Г., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ратников В.А., д.м.н., проф., СЗО НКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Семиглазов В.В., д.м.н., доцент, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦПР, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ульярих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Филатова Л.В., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582

Хатьков И.Е., акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Чойнзонов Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

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

Busko E.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Gafton G.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Granov D.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC, (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Imyanitov E.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Karachun A.M., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Komarov Yu.I., PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Krivorotko P.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Levchenko E.V., Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Malek A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Moiseenko V.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Omelyanovskiy V.V., DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Orlova R.V., DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Petrov S.B., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Prokhorov G.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Protchenko S.A., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5026-0009

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ratnikov V.A., DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after L.G. Sokolov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Reshetov I.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Rubtsova N.A., DSc Med., P.A. Herzen MORC, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Semiglaзов V.V., DSc Med., Assoc. Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Solodkiy V.A., Acad. of RAS, Prof., RSCRR, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

Topuzov E.E., DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ulrikh E.A., DSc Med., Prof., Almazov NMRC, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Filatova L.V., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582

Khatkov I.E., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Choyzonov E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» – 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru.

Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург,

пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова

Переводчик А.Ю. Токарева

Корректор А.С. Генералова

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: 626. Тираж 120 экз.

Подписано в печать: 25.12.2023 г.

Дата выхода в свет: 31.12.2023 г.

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Problems in Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

Publisher office adress: 197758, Russia, St.Petersburg,

Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Translator A.Yu. Tokareva

Proofreader A.S. Generalova

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: 626. The circulation is 120 copies

Signed to print: 25.12.2023

Published by: 31.12.2023

Printed in «LADOGA PRINT»,
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
Обращение главного редактора журнала «Вопросы Онкологии»	969 Message editor-in-chief of the journal «Voprosy Onkologii»
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Заболотная М.С., Левицкая Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.	971 Zabolotnaya MS, Levitskaya NV, Ivanov SA, Kaprin AD
Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины	Molecular features of endometrial cancer: entering the era of precision medicine
Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Горохов А.Е.	977 Laktionov KK, Reutova EV, Demidova IA, Gorokhov AE
Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу	Mechanisms of acquired resistance to Osimertinib
Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Порханов В.А., Гилевич И.В., Бодня В.Н., Довлатбекян А.А. Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции	986 Stukan AI, Kulbakin DE, Porkhanov VA, Gilevich IV, Bodnya VN, Dovlatbekyan AA Immune suppression in surgical treatment of solid tumours: pathogenesis links and correction methods
Бадаев К.Д., Левченко Е.В., Левченко Н.Е. Определение сигнальных лимфатических узлов при раке легкого	996 Badaev KD, Levchenko EV, Levchenko NE Detection of signal lymph nodes in lung cancer
Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А., Черневский Д.К., Косова Е.В., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Криницына А.А., Беленикин М.С. Возможности молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы	1002 Makarova MV, Nemtsova MV, Chekini DA, Chernevskiy DK, Kosova EV, Baranova EE, Sagaydak OV, Krinitsyna AA, Belenikin MS Possibilities of molecular genetic testing of tumor tissue for personalized breast cancer treatment
Диль О.С., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Беременность и рак полости рта	1014 Dil OS, Kulbakin DE, Choinzonov EL, Chernyshova AL, Chernyakov AA Pregnancy and oral cancer
Давитадзе А.П., Волжина Ю.В., Горбачева А.М., Денисова Д.А., Ускова А.И. Отношение пациентов к онкологическому скринингу: обзор литературы	1021 Davitadze AP, Volzhina YuV, Gorbacheva AM, Denisova DA, Uskova AI Patients' attitudes towards cancer literature review
СТАТИСТИКА	STATISTICS
Макимбетов Э.К., Сарытаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Осомбаев М.Ш., Камарли З.П., Соодонбеков Э.Т., Сорокин А.А., Абдрасулов К.Д. Заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике	1031 Makimbetov EK, Sarytaeva MO, Satybaldiev OA, Osombaev MSh, Kamarli ZP, Soodonbekov ET, Sorokin AA, Abdrasulov KD Incidence of colorectal cancer in the Kyrgyz Republic
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования	ORIGINAL ARTICLES Clinical research
Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Карандашов В.К., Протошак В.В., Арсеньев А.И., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Гозалишвили С.М., Игловиков Н.Ю. МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на основе синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы	1039 Novikov RV, Ponomareva OI, Novikov SN, Samartseva EE, Karandashov VK, Protoshchak VV, Arsenyev AI, Ilyin ND, Merezko YuO, Gozalishvili SM, Iglovikov NYu MRI findings of the results of transperineal insertion of a «spacer» based on synthetic collagen of animal origin to optimize radiation treatment of prostate cancer

Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Тишина А.В., Шульгина О.Г., Закарян К.М., Ульянова Е.П., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Дженкова Е.А.

Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии

Максимов К.В., Каприн А.Д., Зикийходжаев А.Д., Суркова В.С., Феденко А.А., Коломейцева А.А., Багдасарова Д.В., Мазо М.Л., Еремеева И.А.

Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии

Фридман М.В., Левин Л.Ф., Леонова Т.А., Киселев П.Г., Красько О.В., Кондратович В.А., Прохоров А.В.

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге

Румянцев Д.И., Мамизhev Э.М., Щекутеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К.

Реконструктивное лечение нижней трети мочеточника у онкологических больных

Шишкова А.М., Бочаров В.В., Михайлов В.А., Каравая Т.А., Иванов М.В., Черная Ю.С., Смирнова А.В., Сарайкин Д.М., Цыганкова Е.С., Карпов А.О., Захарова М.Л., Крижановский А.С., Шова Н.И., Твердохлебова А.М., Вукс А.Я.

Особенности психологического статуса родственников пациентов со злокачественными новообразованиями

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шайхов М.М., Раджабов С.Д., Воронов В.Г., Иванов А.А., Мансуров А.С., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Пономарева О.И., Гиришвич М.М., Раджабова З.А.-Г.

Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к комбинированному лечению рака носоглотки

Войциска А.С., Мелехов С.П., Чапанов А.А., Красильников С.Э., Войциский В.Е.

Порт-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Серия клинических случаев

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

Кудайбергенова А.Г., Иванцов А.О., Вон Ю.Д., Артемьева Е.С., Артемьева А.С.

Развитие патоморфологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается М.Ф. Глазунову

Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Голубев А.Г.

Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману

1049 Kit OI, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Tishina AV, Shulgina OG, Zakaryan KM, Ulyanova EP, Novikova IA, Zlatnik EYu, Dzhenkova EA
Changes in the cytokine profile in patients with colorectal cancer during antiVEGF therapy

1057 Maksimov KV, Kaprin AD, Zikiryakhodzhayev AD, Surkova VS, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, Bagdasarova DV, Mazo ML, Eremeeva IA
Assessing pathomorphological response in breast cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy: a comparison of multifocal biopsy and vacuum aspiration biopsy for interim efficacy results

1065 Fridman MV, Levin LF, Leonova TA, Kiselev PG, Krasko OV, Kondratovich VA, Prokharau AV
Clinical and morphological characteristics of patients with brain metastases of papillary thyroid carcinoma

1073 Rumyantseva DI, Mamizhev EM, Karaseva ME, Shchekuteev NA, Semeyko DP, Petrov SB, Nosov AK
Reconstructive surgery of the lower third of the ureter in cancer patients

1081 Shishkova AM, Bocharov VV, Mikhailov VA, Karavaeva TA, Ivanov MV, Chernaya YuS, Smirnova AV, Saraykin DM, Tsygankova ES, Karpov AO, Zakharova ML, Krizhanovsky AS, Shova NI, Tverdokhlebova AM, Vuks AJa
Psychological status of family caregivers of cancer patients

CLINICAL CASE

1091 Shaikhov MM, Radzhabov SD, Voronov VG, Ivanov AA, Mansurov AS, Mitrofanov AS, Radzhabova MA, Ponomareva OI, Girshovich MM, Radzhabova ZA-G
Superselective chemoembolization in a personalized approach to the combined treatment of nasopharyngeal cancer

1099 Voytsitskaya AS, Melekhov SP, Chapanov AA, Krasilnikov SE, Voytsitskiy VE
Port-associated thrombosis in cancer patients

HISTORY OF ONCOLOGY

1104 Kudaibergenova AG, Ivantsov OA, Von JD, Artemyeva ES, Artemyeva AS
Development of pathomorphology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to M.F. Glazunov

1115 Bershtein LM, Tsyrlina EV, Golubev AG
Development of oncoendocrinology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to V.M. Dilman

**Обращение главного редактора
журнала «Вопросы Онкологии»***Беляев А.М.***Message editor-in-chief
of the journal «Voprosy Onkologii»***Belyaev A.M.*

Уважаемые читатели, авторы, рецензенты и члены редакции!

Главной задачей научно-практического журнала «Вопросы онкологии» с момента основания в 1955 году и до настоящего времени остается привлечение внимания наших читателей к наиболее актуальным и перспективным направлениям фундаментальной и клинической онкологии. Важно отметить — редакция отбирает для печати наиболее интересные для читательской аудитории статьи при возросшей в этом году публикационной активности журнала. В шести номерах журнала в течение года были опубликованы статьи, посвященные актуальным проблемам канцерогенеза, разработке новых методов профилактики, скрининга, диагностики, лечения (хирургического, лучевого, лекарственного, клеточной терапии) злокачественных опухолей у взрослых и детей, их реабилитации, а также искусственному интеллекту — «новым возможностям для профессиональной деятельности человечества», как подчеркнул президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин.

Принятое в журнале «Вопросы онкологии» двойное слепое рецензирование дает возможность максимально объективно оценивать статьи наших авторов. Основную часть этой задачи выполняют члены редсовета, редколлегии и внешние эксперты, которые, являясь высококвалифицированными специалистами в своей области, не только обстоятельно подходят к рецензированию статей, но и предлагают авторам варианты улучшения качества публикаций. Вместе с тем, доля отклоняемых редколлегией статей составила около трети от поступивших. Важно отметить, что в 2023 году рецензентами журнала стали более 100 ученых и клиницистов, которые бескорыстно работали для развития российской онкологии.

В этом году мы продолжили совершенствовать наш журнал, стремясь к тому, чтобы он был интересен не только в России, но и за рубежом. Весь контент и интерфейс портала www.voprosyonkologii.ru — специализированной научной и информационно-образовательной площадки журнала «Вопросы онкологии» для профессионалов здравоохранения и ученых в области онкологии — содержит все статьи и материалы в открытом доступе и представлен на двух языках: русском и английском, в плане — на китайском языке. Охват читательской аудитории, использующей статьи, размещенные на сайте, увеличился в разы. В помощь нашим авторам мы в этом году разработали и опубликовали шаблоны статей основных разделов (оригинальные экспериментальные и клинические исследования, протоколы исследований, статистика, экспертное мнение, опыт работы онкологических учреждений, описание клинического случая, дискуссии, обзор литературы, лекции, история онкологии), а также шаблон оформления списка литературы — все они выложены на сайте в разделе «Отправить материал». Редакция и далее будет делать все от нее зависящее для развития журнала, чтобы отправка материала становилась понятнее и удобнее, а статьи качественнее, интереснее и полезнее нашим читателям.

Искренне надеюсь, что совместные усилия и энтузиазм редакционного коллектива и авторов будут способствовать притоку интересных статей, накоплению новых знаний о клинической и фундаментальной онкологии и ознаменуются дальнейшим повышением авторитета журнала «Вопросы онкологии».

В канун нового 2024 года от лица всего коллектива редакции журнала «Вопросы онкологии» — рецензируемого специализированного медицинского издания, посвященного изучению злокачественных новообразований и борьбы с ними, сердечно благодарю всех авторов, чей труд вносит весомый вклад в развитие журнала.

Безмерно благодарен за плодотворное сотрудничество каждому члену редколлегии и редсовета — известным экспертам, в их числе одиннадцать академиков РАН, видным ученым России, ближнего и дальнего зарубежья, сформировавшим научно-практический и академический фундамент журнала.

Искренне признателен нашим рецензентам, которые работали над анализом материалов в 2023 году и внесли большой вклад в улучшение качества публикуемых статей, в их числе:

чл.-кор. РАН Имянитов Е.В.
чл.-кор. РАН Левченко Е.В.
чл.-кор. РАН Моисеенко В.М.
чл.-кор. РАН Орлов С.В.
чл.-кор. РАН Семиглазов В.Ф.
проф. Алексеев Б.Я.
проф. Арсеньев А.И.
к.м.н. Артемьева А.С.
д.м.н. Асатурова А.В.
проф. Афанасьев С.Г.
д.м.н. Багненко С.С.
д.м.н. Балдуева И.А.
проф. Баллюзек М.Ф.
к.м.н. Барчук А.А.
д.м.н. Бахидзе Е.В.
проф. Бекяшев А.Х.
проф. Берлев И.В.
д.м.н. Бит-Сава Е.М.
д.м.н. Болотина Л.В.
проф. Браженко О.Н.
проф. Буйденко Ю.В.
д.м.н. Бусько Е.А.
проф. Вабалайте К.В.
проф. Вальков М.Ю.
д.м.н. Вершинина С.Ф.
проф. Вишке Э.Р.
д.м.н. Виноградова Ю.Н.
к.м.н. Вицень М.В.
проф. Владимиров Л.Ю.
к.б.н. Водолажский Д.И.
д.м.н. Володина И.В.
проф. Вторушин С.В.
д.м.н. Гафтон Г.И.
проф. Геворкян Ю.А.
д.м.н. Гладышев Д.В.
проф. Глущенко В.А.
проф. Голанов А.В.
к.м.н. Горбань Н.А.
к.м.н. Гриневич В.Н.
д.м.н. Гуляев А.В.
к.м.н. Демидова И.А.
к.м.н. Диникина Ю.В.
к.м.н. Доманский А.А.
проф. Долгова В.И.
проф. Елькин А.В.
к.м.н. Егоренков В.В.
к.м.н. Жабина А.С.

проф. Жаринов Г.М.
проф. Завалишина Л.Э.
проф. Зикийходжаев А.Д.
д.м.н. Захаренко А.А.
к.м.н. Зиновьев Г.В.
проф. Измайлов Т.Р.
к.м.н. Казанцев И.В.
проф. Канаев С.В.
д.м.н. Караваева Т.А.
д.м.н. Карачун А.М.
к.м.н. Карнаухов Н.С.
проф. Клименко В.Н.
д.м.н. Колядина И.В.
к.м.н. Комаров Ю.И.
д.м.н. Королева И.А.
к.м.н. Корхов В.В.
д.м.н. Крживицкий П.И.
проф. Криворотко П.В.
проф. Кротов Н.Ф.
к.м.н. Кудайбергенова А.Г.
д.м.н. Кулева С.А.
д.м.н. Кумирова Э.В.
д.м.н. Кутукова С.И.
проф. Кушель Ю.В.
проф. Лактионов К.К.
к.м.н. Латипова Д.Х.
д.м.н. Малек А.В.
д.м.н. Медведева А.А.
проф. Мерабишвили В.М.
проф. Минько Б.А.
к.м.н. Моисеев И.С.
д.м.н. Моисеенко Ф.В.
проф. Набиуллина Р.Р.
д.м.н. Насхлеташвили Д.Р.
проф. Нестерович И.И.
д.м.н. Новик А.В.
д.м.н. Новиков С.Н.
д.м.н. Носов А.К.
к.м.н. Обухова О.А.
проф. Ольшанский М.С.
проф. Омеляновский В.В.
проф. Орлова Р.В.
к.м.н. Палтуев Р.М.
проф. Панова И.Е.
к.п.н. Пестерева Е.В.
проф. Петров С.Б.
к.м.н. Петровский А.В.

проф. Пикин О.В.
к.м.н. Пирогов С.С.
проф. Пищик В.Г.
проф. Полтавская М.Г.
к.м.н. Попова М.О.
д.б.н. Попович И.Г.
д.м.н. Правосудов И.В.
проф. Протошак В. В.
д.м.н. Проценко С.А.
д.м.н. Пустынский И.Н.
д.м.н. Раджабова З.А.-Г.
д.м.н. Раскин Г.А.
д.м.н. Рубцова Н.А.
д.м.н. Рыжков А.Д.
д.м.н. Семиглазов В.В.
проф. Семиглазова Т.Ю.
д.м.н. Сенчик К.Ю.
д.м.н. Серебрякова С.В.
д.м.н. Сокурено В.П.
проф. Станжевский А.А.
д.м.н. Стуков А.Н.
к.м.н. Телетаева Г.М.
к.м.н. Тимофеев И.В.
проф. Ткачев С.И.
к.п.н. Ткаченко Г.А.
Ткаченко О.Б.
д.м.н. Трофимова О.П.
проф. Ульрих Е.А.
проф. Федянин М.Ю.
д.м.н. Филатова Л.В.
д.б.н. Филипенко М.Л.
проф. Филоненко Е.В.
проф. Ханевич М.Д.
к.м.н. Харкевич Г.Ю.
проф. Хмелевский Е.В.
к.м.н. Хомяков В.М.
д.м.н. Цыбульский А.Д.
к.м.н. Цырлина Е.В.
проф. Чернов В.И.
к.п.н. Чулкова В.А.
проф. Шавловский М.М.
проф. Шелехова К.В.
проф. Шихлярова А.И.
д.м.н. Школьник М.И.
проф. Шпилень Е.С.
проф. Шпоть Е.В.

В канун Нового года и Рождества желаю читателям, авторам, рецензентам и членам редакции здоровья и дальнейших успехов!

Для цитирования. Беляев А.М. Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии». *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):969-970. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-969-970

For citation. Belyaev A.M. Message of the Editor-in-Chief of the journal «Voprosy Onkologii». *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):969-970 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-969-970



М.С. Заболотная¹, Н.В. Левицкая², С.А. Иванов^{2,4}, А.Д. Каприн^{1,3,4}

Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины

¹МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

²МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

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

⁴Российский университет дружбы народов, Москва

M.S. Zabolotnaya¹, N.V. Levitskaya², S.A. Ivanov^{2,4}, A.D. Kaprin^{1,3,4}

Molecular Features of Endometrial Cancer: Entering the Era of Precision Medicine. Literature Review

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²A. Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

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

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

Рак эндометрия занимает 3-е место в структуре онкологических заболеваний у женщин в России, его распространенность составила 191,6 на 100 тыс. населения в 2021 г. Исключительно редко заболевание возникает в возрасте до 40 лет, редко — от 40 до 50, но затем, с увеличением возраста, кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая своего пика к 63 годам. Как правило, заболевание диагностируется на ранней стадии, при этом общая 5-летняя выживаемость превышает 95 %. Однако она заметно снижается при региональном или отдаленном распространении, составляя 68 % и 17 % соответственно. Исторически карцинома эндометрия классифицировалась на два основных клинико-патологических типа. К первому типу относились эндометриоидные аденокарциномы, второй включал неэндометриоидные опухоли (серозные, светлоклеточные, недифференцированные карциномы и карциносаркомы). Однако работа, выполненная при составлении Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas — TCGA), изменила наше понимание молекулярного ландшафта рака эндометрия, представив не два, а четыре молекулярных подтипа: опухоли с мутациями в гене *POLE*, микросателлитнонестабильные карциномы, опухоли с мутациями в гене *TP53* и карциномы неспецифического молекулярного подтипа. Интеграция молекулярной классификации в клиническую практику изменила стратификацию пациенток по группам риска, что, в свою очередь, повлияло на выбор адъювантной терапии. Реабилитация пациенток и обеспечение высокого качества жизни — очень сложная задача, и для ее решения необходим адекватный баланс между снижением риска рецидива и предотвращением побочных эффектов, связанных с неоправданной эскалацией лечения. В обзоре представлена информация о молекулярных подтипах рака эндометрия, суррогатных маркерах каждого молекулярного подтипа и методах их определения. Обсуждена прогностическая значимость молекулярной классификации, а также перспективы ее использования в дизайнах будущих исследований.

Endometrial cancer is the third most common cancer in women in Russia, with a prevalence of 191.6 cases per 100,000 persons in 2021. This disease is extremely rare before the age of 40, it rarely occurs from 40 to 50, and gradually increases with age, peaking at the age of 63. Generally, endometrial cancer is diagnosed on early stages, with an overall 5-year survival rate of over 95 %. However, survival declines significantly with regional or distant metastasis, amounting to 68 % and 17 %, respectively. Historically, endometrial carcinoma has been classified into two main clinicopathologic types: endometrioid adenocarcinomas and non-endometrioid carcinomas such as serous, clear cell, undifferentiated carcinomas, and carcinosarcomas. However, The Cancer Genome Atlas (TCGA) has expanded our understanding of the molecular landscape of endometrial cancer by presenting four molecular subtypes: tumors with mutations in the *POLE* gene, microsatellite instable carcinomas, tumors with mutations in the *TP53* gene, and carcinomas of the non-specific molecular subtype. The integration of molecular classification into clinical practice has changed patient risk grouping, which, in turn, affected the choice of adjuvant therapy. Patient rehabilitating and ensuring a high quality of life is a complex issue that requires striking a balance between reducing the risk of relapse and preventing side effects associated with unjustifiable escalation of treatment. The review provides the data on endometrial cancer molecular subtypes, surrogate markers, and determination methods. The predictive value of molecular classification has been discussed, along with its potential use in further clinical trial designs.

Ключевые слова: рак эндометрия; молекулярная классификация; обзор литературы; POLE; MMRd; p53

Для цитирования: Заболотная М.С., Левицкая Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Молекулярные особенности рака эндометрия: вступление в эру прецизионной медицины. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):971–976. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-971-976

✉ Контакты: Заболотная Мария Сергеевна, mariaa.zabolotnaya@gmail.com

В России рак эндометрия (РЭ) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Это самая частая онкогинекологическая патология [1].

Хирургический метод является основным в лечении РЭ, более того, при стратификации пациентки в группу низкого риска прогрессирования, хирургическое лечение может быть единственной и достаточной лечебной опцией. Однако некоторые гистологические варианты эндометриальных карцином характеризуются высокой частотой прогрессирования, что требует применения адъювантной лучевой и/или лекарственной терапии [2].

Впервые определение различных патогенетических вариантов РЭ сформулировал Я.В. Бохман в 1983 г. На основе эпидемиологических исследований он выделил рак эндометрия I типа, связанный со стимуляцией эстрогенами и соответствующий эндометриоидной карциноме низкой степени злокачественности, и II типа — эстрогеннезависимый, соответствующий эндометриоидной карциноме высокой степени злокачественности или серозной карциноме. Второй тип характеризовался глубокой инвазией миометрия и быстрым прогрессированием. Классификация Я.В. Бохмана долго использовалась в клинической практике, однако имела существенные недостатки, поскольку не описывала четкой границы между двумя вариантами, кроме того, очень много случаев не могли быть причислены ни к одному из них [3, 4]. Революция во взглядах на происхождение, лечение и прогноз РЭ произошла благодаря работе, выполненной исследовательской сетью Research Network, при составлении The Cancer Genome Atlas (TCGA) [5]. Мультиплатформенный анализ 373 карцином эндометрия определил молекулярный ландшафт этой опухоли, представив не два, а четыре молекулярных подтипа. Молекулярные разновидности РЭ были впервые определены не на анализе отдельных мутаций, а на основе интегрированной геномной архитектуры. Исследовались эндометриоидные, серозные и смешанные типы опухолей.

Кластеризация опухолей по подтипам была основана на количестве встречающихся мутаций, изменении числа соматических копий генов, наличии микросателлитной нестабильности (MSI).

Keywords: endometrial cancer; molecular classification; literature review; POLE; MMRd; p53

For citation: Zabolotnaya MS, Levitskaya NV, Ivanov SA, Kaprin AD. Molecular Features of Endometrial Cancer: Entering the Era of Precision Medicine. Literature Review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):971–976 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-971-976

Первая «ультрамутированная» группа составила 12 % изученных эндометриальных карцином и характеризовалась необычайно высокой частотой мутаций (232×10^6 на Mb), однако опухоли были лишены масштабных изменений числа соматических копий (в среднем изменение генома менее 0,5 %). Значительно мутировавшие гены (significantly mutated genes — SMGs), в этой подгруппе включали *PTEN* (94 %), *PIK3R1* (65 %), *PIK3CA* (71 %), *FBXW7* (82 %), *KRAS* (53 %) и, конечно же, *POLE* (100 %). Частота мутаций *POLE* превышала таковую при опухолях других локализаций.

Вторая «гипермутированная» группа (18×10^6 мутаций на Mb) оказалась самой многочисленной и составила 40 % исследованных опухолей. Для этого подтипа характерна незначительная частота изменений числа соматических копий (somatic copy number alterations — SCNAs) и MSI.

Третья группа с низкой частотой мутаций ($2,9 \times 10^6$ на Mb) составила 30 % всех изученных опухолей, которые в большинстве своём оказались микросателлитностабильными (MSS).

Четвертая группа не превысила 18 % исследованных карцином эндометрия и состояла из опухолей с очень высокой частотой изменений числа соматических копий (SCNAs), низкой частотой мутаций ($2,3 \times 10^6$ на Mb) и амплификациями онкогенов *MYC* (8q24.12), *ERBB2* (17q12) и *CCNE1* (19q12)13. Частота встречаемости мутаций *TP53* в этом кластере превысила 90 % [5].

Молекулярная классификация РЭ достаточно точно определяла прогноз заболевания. Однако из-за логистических, ресурсных ограничений и плохой воспроизводимости описанная технология оказалась неприменимой в рутинной клинической практике. Для классификации карцином эндометрия по молекулярным подтипам были необходимы менее затратные и более удобные методы. Идентификация суррогатных маркеров, которые бы точно соответствовали молекулярному подтипу, стала единственным возможным способом решения проблемы.

Двумя группами, работающими независимо — TransPORTEC (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) и ProMisE (The Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), были определены суррогатные маркеры, позволяющие отнести РЭ к одному из четырех

молекулярных подтипов. Результатом использования суррогатных маркеров явилось разделение опухолей эндометрия на группы, аналогичные таковым в TCGA: *POLE*-ультрамутированная (*POLEmut*) — опухоли аналогичные ультрамутированной группе; MMR-дефицитные (mismatch repair-deficient — MMRd) — аналог «гипермутированной группы»; опухоли, ассоциированные с мутациями в *TP53* — p53-аномальные (p53abn), соответствующие группе с очень высокой частотой изменений числа соматических копий (SCNAs); опухоли, для которых не характерны вышеприведенные особенности, или опухоли без специфического молекулярного профиля (no specific molecular profile — NSMP) были аналогичны MSS группе с низкой частотой мутаций.

Применение молекулярной классификации при оценке прогноза карциномы эндометрия продемонстрировало, что есть группа пациентов с отличным прогнозом, т. е. опухоли *POLEmut*, и группа с плохим прогнозом, т. е. p53abn опухоли. Карциномы эндометрия групп MMRd или NSMP характеризуются промежуточным прогнозом [6–8].

Консенсус рекомендации ESGO/ESTRO/ESP по ведению пациенток, страдающих карциномой эндометрия, с 2020 г. предлагает применять молекулярную классификацию для всех эндометриальных карцином, особенно для опухолей высокой степени злокачественности [9].

Диагностические тесты. Молекулярная классификация добавляет еще один слой информации к обычным морфологическим признакам и поэтому должна быть интегрирована в рутинное патологоанатомическое заключение. Диагностический алгоритм подразумевает выполнение трех иммуногистохимических реакций для определения экспрессии p53, MSH6 и PMS2, и одного молекулярного теста (анализ мутаций экзонуклеазного домена *POLE*) в следующей последовательности:

- анализ мутаций экзонуклеазного домена *POLE*;
- определение экспрессии белков MSH6, PMS2;
- выявление аномальной экспрессии p53 [10].

Изолированного выполнения какого-то одного из тестов на наличие суррогатных маркеров недостаточно [11].

Определение мутаций *POLE*. Карциному эндометрия следует классифицировать как *POLE*-мутированную (*POLEmut*), только когда патогенные мутации идентифицируются в экзонуклеазном домене гена. Наиболее простым способом их идентификации является метод ПЦР, с помощью которого идентифицируют до 92 % всех *POLE*-мутантных видов рака [7, 12].

Наиболее частыми соматическими мутациями являются P286R, V411L и S459F. Однако предпочтительно полное исследование экзонуклеазного домена, включающее 9–14 или 9, 13 и 14 экзоны, для этого необходимо секвенирование следующего поколения (NGS) [13, 14].

Демографически мутация *POLE*, как правило, встречалась в самой молодой когорте, кроме того, для этих пациенток был характерен низкий индекс массы тела (ИМТ). Мутация *POLE* ассоциируется с эндометриоидным гистологическим подтипом и ранней стадией. Этот дефект приводит к ультрамутированной опухоли, что, в свою очередь, способствует усилению иммунного ответа (выраженная лимфоцитарная инфильтрация CD8 и усилению цитотоксического ответа Т-клеток). Иногда эти опухоли могут выглядеть достаточно агрессивно, характеризуются высокой степенью злокачественности или выраженной лимфоваскулярной инвазией, но тем не менее имеют благоприятный прогноз и пятилетнюю выживаемость 96 % [15].

Диагностические тесты для выявления дефектов системы репарации неспаренных оснований (MMRd-подгруппа). Тестирование MMR статуса посредством определения MSI при карциномах эндометрия может одновременно решить три задачи: скрининг для выявления пациентов с синдромом Линча, определение соответствующего молекулярного подтипа и потенциальная возможность терапии ингибиторами контрольных точек при возникновении рецидива заболевания.

Для диагностики дефектов системы репарации неспаренных оснований в практике используется два основных метода: ИГХ и ПЦР. Метод ИГХ основан на выявлении экспрессии белков MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Отсутствие экспрессии любого из них свидетельствует о нарушении в системе MMR и позволяет характеризовать опухоль, как микросателлитно-нестабильную. ПЦР диагностика построена на выявлении простых повторяющихся последовательностей — микросателлитов — в структуре ДНК, не кодирующих информацию. Национальным институтом рака США в 2004 г. была принята стандартная панель из пяти последовательностей, которая включает три динуклеотидных (D5S346, D2S123, D17S250) и две моноклеотидных (BAT-25, BAT-26). Опухоль расценивается как MSI-H при выявлении несоответствия в двух и более маркерах [16]. В случае обнаружения несоответствия в одном из пяти маркеров, требуется выполнить повторное исследование с использованием альтернативной методики: ИГХ или NGS. Иммуногистохимический метод менее затратен, хорошо отработан и легко воспроизводим, поэтому он предпочтителен на первом

этапе. Результаты ИГХ и ПЦР сопоставимы в 86–99 % [17, 18]. Международное общество гинекологической патологии (The International Society of Gynecological Pathology (ISGyP)) рекомендовало тестирование статуса MMR/MSI во всех случаях эндометриальных карцином [19]. Пациентки этой категории не имели демографических особенностей [15].

Диагностические тесты для выявления p53abn подгруппы. Частота мутаций *TP53* в группе с высоким числом копий превышает 90 %, поэтому использование ИГХ для выявления патологической экспрессии p53 достаточно для стратификации опухоли в этот подтип [5, 20]. Чувствительность метода составляет 96 %, специфичность — 100 % [21].

Демографически — это наиболее возрастная когорта, с низким ИМТ, опухоли этой группы, как правило, верифицируются на более поздних стадиях, характеризуются плохим прогнозом, до 70 % смертности от РЭ связано с этой когортой. Мутации *TP53*, как правило, характерны для неэндометриоидных карцином, встречаются в 93 % серозных карцином, 85 % — карциносарком, 38 % — светлоклеточных опухолей, 22 % — эндометриоидных карцином high grade и только в 5 % — эндометриоидных карцином low grade [22].

Определение опухолей NSMP (no specific molecular profile). Стратификация в этот молекулярный подтип выполняется «по умолчанию» при отсутствии всех выше перечисленных особенностей. Для молекулярного профиля NSMP характерны *TP53* и *POLE* дикого типа, MSS, высокая экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов [5]. Морфологически опухоли NSMP в 50 % случаев представлены эндометриоидными аденокарциномами [8]. С демографической точки зрения пациенты этой подгруппы имеют самый высокий ИМТ.

Если инструменты молекулярной классификации недоступны, классификация карциномы эндометрия должна основываться на традиционных морфологических критериях [9].

Обсуждается возможность определения молекулярного подтипа на диагностическом материале соскоба эндометрия. А. Talhouk и соавт. провели подобное исследование и продемонстрировали согласование данных определения молекулярного подтипа на материале биопсии с окончательным исследованием послеоперационного материала. Самые высокие показатели чувствительности и специфичности были продемонстрированы для опухолей из группы p53abn (1 и 0,98 соответственно). В группе MMRd опухолей чувствительность составила 0,94, специфичность — 0,93. Низкой чувствительностью характеризовались группы *POLEmut* и NSMP (0,82 и 0,84) при вы-

соких показателях специфичности (0,98 и 0,97). Определение молекулярных подтипов опухолей эндометрия по данным биопсии может быть использовано для планирования стратегии лечения и сделает возможным применение органосохраняющих технологий [23].

Прогностическая значимость молекулярной классификации. The Lancet Oncology в 2018 г. опубликовал окончательные результаты третьей фазы международного открытого многоцентрового рандомизированного исследования PORTEC-3, которое сравнило влияние адъювантной лучевой терапии и химиолучевой терапии на общую и безрецидивную выживаемость при РЭ высокого риска [24]. Пациенток разделили случайным образом 1:1 на группы химиолучевой (ХЛТ) и лучевой терапии (ЛТ). Alicia León-Castillo и соавт. выполнили молекулярный анализ когорты PORTEC-3 [25].

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 48 % для группы p53abn, 98 % — для *POLEmut* карцином, 72 % — для MMRd подтипа и 74 % — для группы NSMP. Применение химиолучевой терапии в группе p53abn значимо влияло на безрецидивную выживаемость в сравнении с применением только лучевой терапии ($p = 0,019$), независимо от гистологического типа опухоли (5-летняя безрецидивная выживаемость составила 58,6 % в группе ХЛТ и 36,2 % — в группе ЛТ).

Группа *POLEmut* характеризовалась высокими цифрами общей и безрецидивной выживаемости в независимости от метода адъювантной терапии (100 % в группе ХЛТ против 96 % в группе ЛТ). Согласно метаанализу, проведенному А. Jamieson и соавт., деэскалация лечения представляется безопасным шагом, при этом рецидивы наблюдались только у 11 из 294 пациентов (3,7 %) [26]. Однако такое решение может быть принято только после подтверждения патогенной мутации *POLE*, поскольку многие мутации в этом гене не являются таковыми и могут привести к ложной интерпретации.

Для пациенток группы MMRd прогноз был промежуточным: 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составили 84,0 % и 75,5 % в группе ЛТ в сравнении с 78,6 % и 68,0 % соответственно в группе ХЛТ ($p = 0,429$). Таким образом, применение ХЛТ не снижало риска местного прогрессирования у пациенток группы MMRd [25]. Однако если лучевая терапия применялась в качестве адъювантного лечения — это статистически значимо влияло на общую ($p = 0,032$) и безрецидивную выживаемость ($p = 0,020$), что было показано в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании С. Reijnen и соавт. [27].

Кроме того, определение статуса MMR открывает потенциальный доступ к таким мето-

дам лечения, как ингибиторы контрольных точек. Комбинация пембролизумаба и ленватиниба одобрена FDA в качестве лекарственной терапии второй линии при лечении РЭ [28].

В группе NSMP отмечалась тенденция к улучшению результатов 5-летней безрецидивной выживаемости при применении ХЛТ в качестве адъювантного лечения (5-летняя БВ 79,7 % в группе ХЛТ в сравнении с 67,7 % в группе ЛТ) ($p = 0,243$) [25]. Опухоли NSMP, помимо высокой экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, демонстрировали активированный путь PI3-киназы (PI3K/АКТ/mTOR), поэтому использование эверолимуса и летрозолола при лечении рецидивов РЭ во II фазе исследования В.М. Slomovitz продемонстрировало частоту объективных ответов 32 % [29]. В исследовании М. Mirza и соавт. сочетание летрозолола и ингибитора циклинзависимой киназы палбоциклиба продемонстрировало эффективность контроля заболевания на 64 % выше, чем с применением только летрозолола (увеличение медианы безрецидивной заболеваемости на 5 мес.) [30].

Тем не менее, учитывая отсутствие специфических молекулярных маркеров в этой категории, адъювантная терапия, вероятно, будет по-прежнему в значительной степени зависеть от клинико-патологических критериев.

Перспективы. Молекулярная классификация и последующая суррогатная классификация открыли новый многообещающий путь, классифицируя РЭ на четыре молекулярные подгруппы. Это позволяет точно определить риск рецидива и представляет собой многообещающий клинический инструмент для принятия решения о составе адъювантной терапии. Интеграция молекулярной классификации в клиническую практику требует отказа от эмпирических подходов при назначении адъювантной терапии, поскольку последняя должна точно соответствовать конкретной группе риска.

В частности, группа с мутациями *POLE* имеет низкий риск рецидива и, вероятно, не требует адъювантного лечения. С другой стороны, опухоли с мутациями *TP53* имеют высокий риск рецидива, что обуславливает необходимость применения лекарственной терапии в структуре адъювантной терапии.

В настоящий момент стартовали и продолжаются клинические исследования, такие как PORTEC-4a, RAINBO, CANSTAMP и TAPER, которые вероятно смогут предоставить ключевую информацию для прецизионных подходов в лечении РЭ [15, 31, 32].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. 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. M.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiology Center the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2017;472(6):885-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-017-2279-8>.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7).
- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12113>.
- Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.190>.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30496>.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
- Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(9):860-877. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
- Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63. <http://dx.doi.org/10.1111/his.14015>.
- McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integra-

- tion of molecular subclasses. *The Journal of Pathology*. 2018;244(5):538-49. <http://dx.doi.org/10.1002/path.5034>.
13. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clinical cancer research*. 2016;22(12):2865-73. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-2233>.
 14. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L, et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(14):3347-3355. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0057>.
 15. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Current Oncology*. 2022;29(2):741-57. <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
 16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djh034>.
 17. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(1):96-102. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw542>.
 18. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):306-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.541>.
 19. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) endometrial cancer project: guidelines from the special techniques and ancillary studies group. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(Suppl 1):S114-S122. <http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000496>.
 20. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(4):247-58. <http://dx.doi.org/10.1002/cjp2.53>.
 21. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336-345. <http://dx.doi.org/10.1002/path.5375>.
 22. deSouza NM, Choudhury A, Greaves M, et al. Imaging hypoxia in endometrial cancer: How and why should it be done? *Frontiers in Oncology*. 2022;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1020907>.
 23. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):46-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.090>.
 24. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):295-309. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30079-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30079-2).
 25. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-3397. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
 26. Jamieson A, Bosse T, McAlpine JN. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2021;13:175883592110359. <http://dx.doi.org/10.1177/17588359211035959>.
 27. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2019;154(1):124-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.097>.
 28. N.C.I. Drugs Approved for Endometrial Cancer [Internet]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/endometrial> [Cited 21.05.2023].
 29. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):930-6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3401>.
 30. Mitric C, Bernardini MQ. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Current Oncology*. 2022;29(2):741-57. <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
 31. van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-2007. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001929>.
 32. RAINBO Research Consortium. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;33(1):109-17. <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-004039>.

Поступила в редакцию 04.07.2023

Прошла рецензирование 28.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Заболотная Мария Сергеевна / Zabolotnaya Maria Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4470-2708>.

Левицкая Наталья Викторовна / Levitskaya Natalia Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-8488>.

Иванов Сергей Анатольевич / Ivanov Sergey Anatolievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN-код 4264-5167.

Каприн Андрей Дмитриевич / Kaprin Andrei Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, SPIN-код 1759-8101.



К.К. Лактионов¹, Е.В. Реутова¹, И.А. Демидова², А.Е. Горохов¹

Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу

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

²ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», Москва

K.K. Laktionov¹, E.V. Reutova¹, I.A. Demidova², A.E. Gorokhov¹

Mechanisms of Acquired Resistance to Osimertinib

¹NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

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

Осимертиниб — препарат выбора первой линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с активирующими мутациями в гене рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) и стандарт второй линии для пациентов с мутацией резистентности T790M после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК) EGFR первого и второго поколений. Осимертиниб обеспечивает высокую эффективность и длительный контроль за болезнью. Однако и к этому препарату неизбежно развивается резистентность. Знание механизмов резистентности поможет определить дальнейшую тактику лечения больных.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; мутация EGFR; таргетная терапия; резистентность; осимертиниб

Для цитирования: Лактионов КК, Реутова Е.В., Демидова И.А., Горохов А.Е. Механизмы приобретенной резистентности к осимертинибу. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(6):977–985. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-977-985

Osimertinib is the drug of choice for the first-line therapy of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene and the standard second-line therapy for patients with the T790M resistance mutation after progression on first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Osimertinib provides high efficacy and long-term disease control. However, resistance to this drug inevitably develops. Knowing the mechanisms of resistance will help to determine the further treatment of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; EGFR mutation; targeted therapy; resistance; osimertinib

For citation: Laktionov KK, Reutova EV, Demidova IA, Gorokhov AE. Mechanisms of acquired resistance to Osimertinib. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):977–985 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-977-985

✉ Контакты: Реутова Елена Валерьевна, reutova.ev@bk.ru

Введение

Молекулярно-генетическое тестирование изменило наше представление о биологии рака легкого, дало импульс к развитию таргетной терапии, направленной на специфические генетические aberrации, характерные для этого заболевания. Мутации в гене *EGFR* относят к наиболее частым генетическим нарушениям, определяемым при НМРЛ, частота их колеблется от 15 % в европейской популяции до 50 % в азиатской [1, 2]. Применение таргетной терапии, в т. ч. ИТК EGFR, стало настоящим прорывом в лечении этого заболевания [3, 4, 5]. Приобретенная резистентность к ИТК EGFR первого и второго поколений почти у половины больных связана с появлением вторичной мутации гена *EGFR* с.2369 C>T (p.Thr790Met) (далее — T790M) в 20 экзоне, так называемой «gatekeeper» мутации, названной так из-за ее локализации у входа в гидрофобную часть АТФ-связывающего

кармана [6–8]. Для ее преодоления был разработан ИТК третьего поколения — осимертиниб [9]. Первоначально препарат был одобрен для применения во второй линии только у T790M-позитивных пациентов после прогрессирования на ИТК первого и второго поколений [7, 8, 10]. Позднее, в исследовании FLAURA, осимертиниб, примененный в первой линии терапии, продемонстрировал значительное улучшение не только выживаемости без прогрессирования, но и общей выживаемости пациентов по сравнению с ИТК первого поколения. Эти результаты, а также хорошая переносимость и высокая интракраниальная активность позволили рекомендовать препарат в первую линию терапии независимо от наличия мутации T790M [11, 12, 13]. К сожалению, и к нему неизбежно развивается устойчивость, и это представляет собой серьезную проблему из-за нехватки эффективных фармакологических вариантов лечения в следующей линии после приема осимертиниба.

Механизмы резистентности к ИТК третьего поколения сложны и до конца не изучены [14, 15]. Их можно подразделить на EGFR-зависимые («on target»), либо EGFR-независимые («of target»). В первом случае пролиферация опухолевых клеток остается непосредственно связанной с передачей сигналов с рецептора EGF, во втором активируются другие сигнальные пути. В целом, механизмы резистентности к осимертинибу схожи независимо от линии применения препарата [16]. Тем не менее EGFR-независимый механизм резистентности может быть более актуален для осимертиниба в первой линии, чем для более поздней линии лечения, при котором опухолевые клетки проявляют зависимость от EGFR посредством мутации T790M [17]. Знание механизмов резистентности к осимертинибу имеет ключевое значение при выборе последующей стратегии терапии. Следовательно, повторные биопсии опухоли, в т. ч. с целью генотипирования при прогрессировании на таргетной терапии чрезвычайно важны.

EGFR-зависимый механизм резистентности

Потеря мутации T790M в процессе развития резистентности к осимертинибу. У 50–60 % пациентов, получавших ИТК первого или второго поколения, соматическая мутация T790M в 20 экзоне гена *EGFR* становится причиной резистентности к этим препаратам [19]. При назначении таким пациентам осимертиниба во второй линии, по данным исследования AURA3, резистентность к препарату была обусловлена разными механизмами. У половины этих пациентов на момент прогрессирования причиной резистентности стали дополнительные мутации в гене *EGFR*, расположенные в 20 экзоне в области, критической для ковалентной связи препарата с АТФ-связывающим карманом (самая частая из которых — C797S), при сохраняющейся мутации T790M [14]. В остальных случаях резистентность к осимертинибу обычно проявлялась потерей T790M и часто была связана с возникновением мутаций в гене *KRAS*, образованием транслокаций, другими более редкими генетическими вариантами, а также гистологической трансформацией [20, 21]. Как и ожидалось, при назначении осимертиниба в первой линии при развитии прогрессирования не было обнаружено появления мутации T790M, в 15 % случаях была амплификация MET, в 7 % — C797S, а более редкие варианты, включая амплификацию HER2, мутации PIK3CA и RAS составляли от 2 до 7 % [15].

Мутация C797S. У пациентов с мутацией T790M, получавших осимертиниб во второй линии, возможно появление новой мутации

резистентности в гене *EGFR*. Наиболее распространенной третичной мутацией *EGFR* является точечная мутация гена *EGFR* с.2398C>A (p.Cys797Ser) (далее — C797S) в экзоне 20, на нее приходится 15–26 % случаев резистентности к осимертинибу [22]. Причиной резистентности является замена цистеина в положении 797, принципиально необходимого для ковалентного связывания препарата, на серин, делающий это связывание невозможным [23].

Показано, что при возникновении мутации C797S на второй хромосоме (в трансположении) клетки с тройной мутацией (классическая + T790M + C797S) будут отвечать на комбинацию ингибиторов 3 и 1–2 поколений, в то время, как появление мутации C797S на той же хромосоме ведет к полной резистентности к такой комбинации. К сожалению, возникновение цис-мутаций является нередкой ситуацией при проведении терапии комбинацией ТКИ 1 и 3 поколения, что приводит к возобновлению резистентности [24].

По результатам доклинических исследований ИТК четвертого поколения (аллостерические ингибиторы), как отдельно, так и в комбинации с осимертинибом, способны преодолеть оба механизма резистентности, обусловленного мутациями T790M и C797S [25–27].

Комбинация ингибитора ALK бригатиниба с препаратом четвертого поколения ТКИ *EGFR* продемонстрировала активность *in vivo* при сочетании трех мутаций: классических в 19 и 21 экзонах *EGFR*, T790M и C797S [28]. Оказалось, что бригатиниб способен ингибировать рост клеток, несущих тройные мутации в цис-положении, т. к. конформация АТФ-связывающего кармана при такой комбинации генетических нарушений очень похожа на конформацию этого кармана у химерного протеина EML4-ALK. Особенно успешной считается комбинация бригатиниба с анти-EGFR или анти-VEGF антителами [29, 30].

Интересно, что амивантамаб (биспецифическое антитело — ингибитор рецепторов EGFR и MET), эффективный против инсерций 20 экзона, был эффективен у пациентов с мутацией C797S и амплификацией MET [31].

Другие мутации EGFR, ведущие к резистентности к осимертинибу. Другие мутации гена *EGFR*, ведущие к развитию резистентности к препаратам третьего поколения, встречаются существенно реже. Наиболее изученными являются следующие варианты: мутации 18 экзона L718Q и G724S и мутации 20 экзона M766Q, L792H/F/Y/X и G796R/D/S/X.

Следует отметить, что опухоли с сочетанием L858R/T790M/L718Q/V устойчивы ко всем EGFR-ТКИ. Комбинация L858R/L718Q/V

обычно обнаруживается у пациентов с приобретенной резистентностью к осимертинибу, но, по-видимому, сохраняет чувствительность к афатинибу [32].

Редкая мутация G724S была описана как механизм устойчивости к осимертинибу во второй линии. Fassunke и соавт. продемонстрировали *in vitro*, что афатиниб тормозит рост опухолевых клеток, несущих эту мутацию [33].

Еще более редкие мутации в 20 экзоне G796R/D/S/X и G796R/D/S/X были также выявлены при резистентности к осимертинибу [34].

EGFR-независимые механизмы резистентности

Амплификация гена MET. Амплификация *MET* является одним из наиболее распространенных механизмов приобретенной резистентности к осимертинибу, с частотой 19 % и 15 % у пациентов, получающих его во второй и первой линии соответственно [14, 15, 20].

До сих пор нет единого мнения, какой метод — секвенирование следующего поколения (NGS) или флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) — должен проводиться для обнаружения амплификации *MET* при определении резистентности к осимертинибу.

Амплификация *MET* может возникать с потерей T790M или без нее при применении осимертиниба во второй линии. В 7 % случаев возможно ее сочетание с мутацией *EGFR* C797S [13], она также потенциально может быть ассоциирована с CDK6 и амплификацией BRAF [18].

Доклинические данные показывают, что резистентность к осимертинибу на клеточных линиях с мутацией *EGFR* с амплификацией *MET* может быть преодолена путем одновременного применения ингибиторов MET с афатинибом [34].

Были отдельные сообщения о комбинированном применении кризотиниба (ТКИ с двойной анти-ALK и MET активностью) с осимертинибом или эрлотинибом [35–37].

В настоящее время исследуются различные комбинации EGFR и MET ИТК. Недавно были опубликованы данные промежуточного анализа Ib фазы исследования TATTON, в котором изучается комбинация осимертиниба и саволитиниба, у пациентов с амплификацией *MET*. Частота объективного ответа (ОЭ) 30 % и время без прогрессирования 5,4 мес. были достигнуты у пациентов, предварительно получавших ИТК EGFR третьего поколения, и соответственно 64–67 % и 9–11 мес. у пациентов, не получавших ТКИ EGFR третьего поколения [38]. В настоящее время продолжается изучение этой комбинации в рамках II фазы.

В двух исследованиях I/II фазы были протестированы комбинации гефитиниба с ингибиторами MET. Капматиниб с гефитинибом был эффективен в 27 % случаев, а у пациентов с числом копий гена MET ≥ 6 ОЭ достигал 47 % [39–40].

Предварительные результаты исследования I фазы CHRYSALIS показали ОЭ 36 % и медиану времени без прогрессирования 4,9 мес. в когорте, устойчивой к осимертинибу при применении амивантамаба (биспецифическое антитело к рецептору EGFR с инсерцией в 20 экзоне и рецептору MET в сочетании с лазертинибом (EGFR ИТК третьего поколения) [41]. На ASCO 2022 были представлены обновленные результаты — при медиане наблюдения около 8 мес. ОЭ 36 % был подтвержден у пациентов, ранее получавших осимертиниб в первой или второй линии, с показателем клинической пользы 58 %, медиана длительности ответа не достигнута. Более того, у пациентов, получавших ранее и осимертиниб и химиотерапию на основе платины, ОЭ составил 29 % при медиане длительности ответа 8,6 мес. Был подтвержден управляемый профиль безопасности изучаемой комбинации [42].

Еще один препарат — телитотузумаб ведотин, который представляет собой конъюгат MET-направленного антитела и лекарственного вещества из группы ингибиторов микротрубочек, изучается в рамках продолжающегося в настоящее время исследования фазы I/IIb в качестве монотерапии или комбинации с осимертинибом, эрлотинибом или ниволумабом у пациентов с гиперэкспрессией cMet после терапии осимертинибом. Промежуточный анализ показал обнадеживающие результаты — ОЭ 58 % для комбинации телитотузумаба ведотина с осимертинибом и приемлемый профиль безопасности [43].

Амплификация HER2. Другой механизм, позволяющий обходить путь рецептора EGF, реализуется в результате активации белка ErbB2 (Her2neu) с последующей передачей сигнала нисходящим путям PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK. Гиперэкспрессия ErbB2 (Her2neu), рецептора тирозинкиназы, кодируемого геном *ERBB2* (*HER2*), обнаруживается у пациентов с развившейся резистентностью к осимертинибу во второй и первой линий, в 5 % и 2 % случаев соответственно. Интересно, что амплификация *HER2* является взаимоисключающей с мутацией T790M [14, 15]. В доклинических исследованиях была продемонстрирована активность комбинации осимертиниба с анти-HER2 препаратом трастузумабом эмтанзином (TDM1). В настоящее время этот режим изучается в клиническом исследовании I/II фазы TRAEMOS.

Мутации в генах сигнального пути RAS/МАРК. Сообщалось, что мутация или амплификация гена *KRAS*, а также мутации генов *NRAS*, *MEK1* и *BRAF* определяют приобретенную устойчивость к осимертинибу. В исследовании FLAURA различные мутации гена *NRAS* (например, мутация E63K) и *KRAS* (мутации G12S, G13D, Q61R, Q61K, G12D) были обнаружены у 3 % и 1 % пациентов при прогрессировании болезни на терапии первой и второй линий соответственно [15, 18].

Мутация гена *BRAF* V600E была обнаружена примерно в 3 % случаев, в сочетании с T790M или без нее, независимо от того, в какой линии применялся осимертиниб [13, 14, 18]. Кроме того, сообщалось о мутации *BRAF* V600E, совместно с амплификацией гена *MET*, как механизме резистентности к терапии осимертинибом в первую линию [44].

Клеточные линии с мутацией *BRAF* V600E после лечения осимертинибом показали чувствительность к сочетанию ингибитора BRAF (энкорафениба) и осимертиниба [45]. Подобное наблюдение было сделано при использовании осимертиниба с вемурафенибом [46].

Кроме того, как *in vitro*, так и *in vivo* было доказано, что селуметиниб (ингибитор MEK) в сочетании с осимертинибом преодолевает резистентность к ТКИ, вызванную мутациями *NRAS*, однако пока доказательная база недостаточна [47].

Также изучается эффективность дабрафениба и траметиниба в случаях резистентности, вызванной мутацией *BRAF* V600E.

Мутации генов пути PI3K/AKT/mTOR. Активация этого сигнального пути происходит либо через мутации гена *PIK3CA* (E454K, E542K, R88Q, N345K, E418K), либо через делецию *PTEN* у 4–11 % пациентов, которые получали осимертиниб [48]. Мутации *PIK3CA*, в отличие от других онкогенных aberrаций, которые обычно являются взаимоисключающими, часто сочетается с мутациями в других генах-двигателях онкогенеза [49].

Насколько нам известно, никакая таргетная терапия, направленная на мутации гена *PIK3CA* при НМРЛ, до сих пор не одобрена к клиническому применению по данному показанию.

Рearранжировки генов FGFR3, RET, NTRK и др. Рearранжировки генов *FGFR3*, *RET*, *NTRK1/2/3* были выявлены главным образом при резистентности к осимертинибу, применявшемуся во второй линии (4–7 %) [13].

В ряде публикаций представлен небольшой опыт успешного применения селперкатиниба с осимертинибом у больных с рearранжировкой гена *RET*, появившейся как механизм резистентности к осимертинибу [50, 51].

Piotrowska и соавт. опубликовали опыт лечения двух пациентов с приобретенной рearранжировкой гена *RET*, у которых был быстрый ответ на комбинацию осимертиниба с ингибитором RET (BLU-667) [52].

Описаны случаи транслокации в гене *ROS1*, чувствительные к комбинации кризотиниба и осимертиниба [53].

Добавление алектиниба или кризотиниба к осимертинибу при выявленной вторичной транслокации *ALK* также давало длительный контроль за болезнью [54].

Хотя мы располагаем небольшой доказательной базой, основанной на отдельных наблюдениях, успешное применение осимертиниба и соответствующих ИТК при различных вариантах рearранжировок являются поводом задуматься над разработкой комбинаций таргетной терапии.

Изменения клеточного цикла. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК, ctDNA) в исследованиях AURA3 и FLAURA показал, что 10 % мутаций резистентности при лечении осимертинибом в первой линии и 12 % при лечении во второй линии представлены изменениями генов, связанных с клеточным циклом. К ним относятся амплификация или мутации в генах циклина D1/2 и E1, генах циклинзависимой киназы (CDK) 4/6 и ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A) [13, 14]. Есть положительные результаты доклинического исследования комбинации ингибитора CDK4/6 палбоциклиба и осимертиниба [55], а также абемациклиба (в монотерапии или в дополнение к осимертинибу). Эта тактика может рассматриваться в качестве потенциального подхода к предотвращению или отсрочке развития резистентности к осимертинибу [56].

Трансформация НМРЛ с мутацией гена *EGFR* в мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) была зарегистрирована у 14 % пациентов, получавших осимертиниб в первой линии, и у 4–15 % пациентов при прогрессировании заболевания на второй линии терапии [57]. К сожалению, при исследовании цодНК невозможно определить этот механизм резистентности.

Примечательно, что риск трансформации в МРЛ был в значительной степени связан с одновременным присутствием мутаций *RB1* и *TP53*, в то время как у пациентов без aberrаций в этих генах не было зарегистрировано ни одного случая МРЛ [58].

Следовательно, если при исследовании жидкостной биопсии выявлены изменения в генах *RB1* или *TP53*, следует рассмотреть возможность повторной биопсии опухоли для выявления трансформации НМРЛ в МРЛ. Кроме того, примерно у 15 % пациентов, получающих осим-

мертиниба как в первой, так и второй линии, описана плоскоклеточная трансформация опухоли [59].

Как при мелкоклеточной, так и при плоскоклеточной трансформации, как правило, сохраняется исходная EGFR-мутация [60].

Такой механизм резистентности обычно ассоциирован с худшим прогнозом, и для этих пациентов пока нет одобренных персонализированных терапевтических стратегий. Стандартом лечения в этой подгруппе пациентов считается традиционный комбинированный режим этопозид с платиной, но без ингибиторов иммунных контрольных точек [61].

Следует отметить, что ассоциация ингибитора PARP (нирапариба) и анти PD-L1 дурвалумаба в настоящее время исследуется при МРЛ-трансформированном EGFR-мутированном НМРЛ (NCT04538378).

Почти у половины пациентов в настоящее время причины развития приобретенной резистентности к осимертинибу остаются неизвестными. Для этих пациентов во второй линии оптимальным выбором представляется химиотерапия или химиоиммунотерапия. Изучаются новые комбинированные режимы в первой линии, направленные на предотвращение возникновения резистентности. Клинические данные подтверждают преимущество по критерию времени без прогрессирования комбинации ИТК первого поколения и химиотерапии по сравнению с монотерапией EGFR ТКИ [62, 63]. В продолжающемся исследовании III фазы FLAURA2 сравнивается осимертиниб в первой линии в комбинации с химиотерапией на основе пеметрекседа с использованием только осимертиниба у больных EGFR-позитивным НМРЛ. Первые опубликованные результаты продемонстрировали удовлетворительную переносимость этой комбинации [64]. Кроме того, идет исследование, направленное на предотвращение трансформации в МРЛ, где изучается комбинация этопозид с препаратами платины с осимертинибом в первой линии лечения при активирующей мутации EGFR с ко-мутациями RB1 и TP53.

Известно о синергизме между EGFR ИТК и антиангиогенными препаратами. Передача сигналов VEGF регулируется экспрессией EGFR и имеет общие нисходящие сигнальные пути; и наоборот, предполагается, что независимая от EGFR регуляция VEGF способствует устойчивости к ингибированию EGFR [65]. Хотя точный механизм в настоящее время недостаточно изучен, существуют доклинические доказательства того, что ингибирование VEGF/VEGF-рецептора повышает активность EGFR ТКИ [66]. Клинические исследования демонстрируют значительное увеличение времени без прогрессирования при

комбинации ТКИ EGFR первого поколения и моноклонального антитела против VEGF бевацизумаба или моноклонального антитела, нацеленного на рецептор VEGF 2, рамуцизумаба, без влияния на общую выживаемость [67, 68]. Однако комбинация осимертиниба с бевацизумабом не имела преимуществ по времени без прогрессирования у пациентов с Т790М по сравнению с осимертинибом [69]. Ожидаются результаты исследования фазы I/II комбинации осимертиниба и бевацизумаба при НМРЛ с мутацией EGFR в первой линии.

В отсутствии мутации Т790М как механизма резистентности к осимертинибу, опухоль, по-видимому, сохраняет чувствительность к ИТК EGFR первого и второго поколений. Следовательно, сочетание предыдущего поколения ИТК с осимертинибом потенциально может предотвратить развитие резистентности. Одновременное применение осимертиниба и гефитиниба в первой линии было безопасным, непосредственная эффективность соответствовала эффективности осимертиниба в первой линии, результаты выживаемости без прогрессирования и анализ механизмов приобретенной резистентности ожидаются.

Исследуются различные стратегии EGFR-направленного действия. Среди них с особым интересом ожидаются результаты применения комбинации амивантамаб — лазертиниб. Помимо уже упомянутого исследования I фазы CHRYSALIS, в настоящее время продолжаются два клинических испытания III фазы. В исследовании MARIPOSA сравнивается эффективность и безопасность комбинации амивантамаб — лазертиниб с монотерапией осимертинибом, в исследовании AMIGO-1 планируется оценка этой же комбинации совместно химиотерапией на основе платины—пеметрекседа в первой линии терапии EGFR-позитивного НМРЛ [70].

Заключение

На сегодняшний день нет четких алгоритмов лечебной тактики для EGFR-позитивных пациентов после прогрессирования на осимертинибе. Наиболее привлекательным представляется четырехкомпонентный режим с включением паклитаксела, карбоплатина, бевацизумаба и атезолизумаба, однако не всем больным мы сможем его назначить. Таким образом, выбор ограничен режимами химиотерапии, что означает переход от персонализированного лечения к общим стандартам. Определение механизмов приобретенной резистентности дает возможность продолжить таргетную терапию в соответствии с выявленными новыми мишенями, и, что особенно важно, предупреждать ее развитие, используя

комбинированные подходы. Однако доказательная база, подтверждающая верность этого пути, пока отсутствует. Может оказаться, что новый класс лекарственных противоопухолевых препаратов конъюгатов — антитело и лекарственное вещество — позволит решить эту проблему.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Лактионов К.К. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Реутова Е.В. — подготовка статьи, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Демидова И.А. — подготовка статьи, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Горохов А.Е. — сбор данных.

Authors' contributions

Laktionov K.K. made a substantial contribution to the conception and design of the study; he performed critical revision adding significant intellectual content, and approved the final version of the article for publication;

Reutova E.V. participated in preparatory work, performed data collection or data analysis and interpretation;

Demidova I.A. participated in preparatory work, performed data collection or data analysis and interpretation;

Gorokhov A.E. collected data.

ЛИТЕРАТУРА

- Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892-911.
- Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, et al. Worldwide frequency of commonly detected EGFR mutations. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(2):163-167. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0579-CP>.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75):75ra26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002003>.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
- Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1536-1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2100>.
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-61. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0337>.
- Ahn MJ, Tsai CM, Shepherd FA, et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019;125(6):892-901. <https://doi.org/10.1002/cncr.31891>.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
- Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130-5140. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0399>.
- Papadimitrakopoulou VA, Wu YL, Han JY, et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol*. 2018;29:viii741. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.064>.
- Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol*. 2018;29:viii740. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.063>.
- Le X, Puri S, Negrao MV, et al. Landscape of EGFR-Dependent and -Independent resistance mechanisms to Osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-Mutant NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6195-203. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1542>.
- Schoenfeld AJ, Yu HA. The evolving landscape of resistance to Osimertinib. *J Thorac Oncol*. 2020;15(1):18-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.005>.
- Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(9):725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352(8):786-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044238>.
- Oxnard GR, Hu Y, Mileham KF, et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance

- to Osimertinib. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1527-1534. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2969>.
21. Lin CC, Shih JY, Yu CJ, et al. Outcomes in patients with non-small-cell lung cancer and acquired Thr790Met mutation treated with osimertinib: a genomic study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):107-116. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30480-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30480-0).
 22. DE Carlo E, Schiappacassi M, Pelizzari G, et al. Acquired EGFR C797G mutation detected by liquid biopsy as resistance mechanism after treatment with Osimertinib: A Case Report. *In Vivo.* 2021;35(5):2941-2945. <https://doi.org/10.21873/invivo.12586>.
 23. Dong RF, Zhu ML, Liu MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research. *Pharmacol Res.* 2021;167:105583. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105583>.
 24. Duggirala KB, Lee Y, Lee K. Chronicles of EGFR tyrosine kinase inhibitors: Targeting EGFR C797S containing triple mutations. *Biomol Ther (Seoul).* 2022;30(1):19-27. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2021.047>.
 25. Schalm SS, Dineen T, Lim SM, et al. 1296P BLU-945, a highly potent and selective 4th generation EGFR TKI for the treatment of EGFR T790M/C797S resistant NSCLC. *Ann Oncol.* 2020;31:S839. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1610>.
 26. To C, Jang J, Chen T, et al. Single and dual targeting of mutant EGFR with an allosteric inhibitor. *Cancer Discov.* 2019;9(7):926-943. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0903>.
 27. Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Lett.* 2017;385:51-54. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.11.008>.
 28. Maity S, Pai KSR, Nayak Y. Advances in targeting EGFR allosteric site as anti-NSCLC therapy to overcome the drug resistance. *Pharmacol Rep.* 2020;72(4):799-813. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00131-0>.
 29. Uchibori K, Inase N, Araki M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2017;8:14768. <https://doi.org/10.1038/ncomms14768>.
 30. Wang Y, Yang N, Zhang Y, et al. Effective treatment of lung adenocarcinoma harboring EGFR-activating mutation, T790M, and cis-C797S triple mutations by brigatinib and cetuximab combination therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15(8):1369-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.014>.
 31. Haura EB, Cho BC, Lee JS, et al. JNJ-61186372 (JNJ-372), an EGFR-cMet bispecific antibody, in EGFR-driven advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):9009-9009. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9009.
 32. Zhang Y, He B, Zhou D, et al. Newly emergent acquired EGFR exon 18 G724S mutation after resistance of a T790M specific EGFR inhibitor osimertinib in non-small-cell lung cancer: a case report. *Onco Targets Ther.* 2018;12:51-56. <https://doi.org/10.2147/OTT.S188612>.
 33. Fassunke J, Müller F, Keul M, et al. Overcoming EGFR724S-mediated osimertinib resistance through unique binding characteristics of second-generation EGFR inhibitors. *Nat Commun.* 2018;9(1):4655. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07078-0>.
 34. Martinez-Marti A, Felipe E, Matito J, et al. Dual MET and ERBB inhibition overcomes intratumor plasticity in osimertinib-resistant-advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2017;28(10):2451-2457. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx396>.
 35. Deng L, Kiedrowski LA, Ravera E, et al. Response to dual Crizotinib and Osimertinib treatment in a lung cancer patient with MET amplification detected by liquid biopsy who acquired secondary resistance to EGFR tyrosine kinase inhibition. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):e169-e172. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.007>.
 36. Zhu VW, Schrock AB, Ali SM, et al. Differential response to a combination of full-dose osimertinib and crizotinib in a patient with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and emergent MET amplification. *Lung Cancer (Auckl).* 2019;10:21-26. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S190403>.
 37. Giroux-Leprieux E, Dumenil C, Chinot T. Combination of Crizotinib and Osimertinib or Erlotinib might overcome MET-mediated resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):e232-e234. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.012>.
 38. Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):373-386. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30785-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30785-5).
 39. Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase Ib/II study of Capmatinib (INC280) plus Gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3101-3109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7326>.
 40. Wu YL, Cheng Y, Zhou J, et al. Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): an open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1132-1143. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30154-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30154-5).
 41. Bauml J, Cho BC, Park K, et al. Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):9006-9006. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9006.
 42. Shu CA, Goto K, Ohe Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9006-9006. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9006.
 43. Camidge DR, Barlesi F, Goldman JW, et al. Phase Ib study of Telisotuzumab Vedotin in combination with Erlotinib in patients with c-Met protein-expressing non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1105-15. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00739>.
 44. Minari R, Bordi P, La Monica S, et al. Concurrent acquired BRAF V600E mutation and MET amplification as resistance mechanism of first-line Osimertinib treatment in a patient with EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(6):e89-e91. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.013>.
 45. Ho CC, Liao WY, Lin CA, et al. Acquired BRAF V600E mutation as resistant mechanism after treatment with Osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(3):567-572. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2231>.

46. Xie Z, Gu Y, Xie X, et al. Lung adenocarcinoma harboring concomitant EGFR mutations and BRAF V600E responds to a combination of Osimertinib and Vemurafenib to overcome Osimertinib resistance. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(3):e390-e394. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.008>.
47. Eberlein CA, Stetson D, Markovets AA, et al. Acquired resistance to the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 is associated with increased dependence on RAS signaling in preclinical models. *Cancer Res*. 2015;75(12):2489-500. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3167>.
48. Grazini U, O'Neill DJ, Martin M, et al. PIK3CA and PTEN mutations as drivers of osimertinib resistance in patients with NSCLC [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2022; 2022 Apr 8-13. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res*. 2022;82(12_Suppl):Abstract nr 5353.
49. Eng J, Woo KM, Sima CS, et al. Impact of concurrent PIK3CA mutations on response to EGFR tyrosine kinase inhibition in EGFR-mutant lung cancers and on prognosis in oncogene-driven lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1713-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000671>.
50. Rotow J, Patel JD, Hanley MP, et al. Osimertinib and Selpercatinib efficacy, safety, and resistance in a multicenter, prospectively treated cohort of EGFR-mutant and RET fusion-positive lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2021;16:230. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2189>.
51. Freydmann J, Henshaw L, Patel JV, et al. Combination EGFR and RET inhibition in acquired resistance to Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC. *Ann Pharmacother*. 2022;56(4):503-504. <https://doi.org/10.1177/10600280211036909>.
52. Piotrowska Z, Isozaki H, Lennarz JK, et al. Landscape of acquired resistance to Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC and clinical validation of combined EGFR and RET inhibition with Osimertinib and BLU-667 for acquired RET fusion. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1529-1539. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1022>.
53. Zeng L, Yang N, Zhang Y. GOPC-ROS1 rearrangement as an acquired resistance mechanism to Osimertinib and responding to Crizotinib combined treatments in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2018;13(7):e114-e116. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.005>.
54. Offin M, Somwar R, Rekhtman N, et al. Acquired ALK and RET gene fusions as mechanisms of resistance to Osimertinib in EGFR-mutant lung cancers. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:PO.18.00126. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00126>.
55. Qin Q, Li X, Liang X, et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib overcomes acquired resistance to third-generation EGFR inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2020;11(9):2389-2397. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13521>.
56. La Monica S, Fumarola C, Cretella D, et al. Efficacy of the CDK4/6 dual inhibitor Abemaciclib in EGFR-mutated NSCLC cell lines with different resistance mechanisms to Osimertinib. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):6. <https://doi.org/10.3390/cancers13010006>.
57. Marcoux N, Gettinger SN, O'Kane G, et al. EGFR-mutant adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer and other neuroendocrine carcinomas: clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):278-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01585>.
58. Offin M, Chan JM, Tenet M, et al. Concurrent RB1 and TP53 Alterations define a subset of EGFR-mutant lung cancers at risk for histologic transformation and inferior clinical outcomes. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1784-1793. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.06.002>.
59. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, et al. Tumor analyses reveal squamous transformation and off-target alterations as early resistance mechanisms to first-line Osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2654-2663. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3563>.
60. Hakozaki T, Kitazono M, Takamori M, et al. Combined small and squamous transformation in EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Intern Med*. 2020;59(10):1291-4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3542-19>.
61. Roca E, Gurizzan C, Amoroso V, et al. Outcome of patients with lung adenocarcinoma with transformation to small-cell lung cancer following tyrosine kinase inhibitors treatment: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.007>.
62. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations. *ESMO Open*. 2018;3(2):e000313. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000313>.
63. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib alone versus Gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):115-23. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01488>.
64. Planchard D, Feng PH, Karaseva N, et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021;6(5):100271. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100271>.
65. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(11):2544-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.477>.
66. Naumov GN, Nilsson MB, Cascone T, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade inhibits tumor growth in xenograft models of EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3484-94. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2904>.
67. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1655-1669. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5).
68. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):9506-9506. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9506.
69. Akamatsu H, Toi Y, Hayashi H, et al. Efficacy of Osimertinib Plus Bevacizumab vs Osimertinib in patients with EGFR T790M-mutated non-small cell lung cancer previously treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: West Japan Oncology Group 8715L phase 2 randomized

clinical trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):386-394. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6758>.

Ann Oncol. 2022;33:S1597. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.500>.

70. Wang J, Garcia Campelo R, Girard N, et al. 398TiP MARIPOSA-2: Randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure.

Поступила в редакцию 13.09.2023
Прошла рецензирование 16.10.2023
Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Лактионов Константин Константинович / Laktionov Konstantin Konstantinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0034469-502X>.

Реутова Елена Валерьевна / Reutova Elena Valerevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>.

Демидова Ирина Анатольевна / Demidova Irina Anatolevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-003-4971-3852>.

Горохов Артур Евгеньевич / Gorokhov Arthur Evgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>.



*А.И. Стукань^{1,2}, Д.Е. Кульбакин³, В.А. Порханов^{1,4}, И.В. Гилевич^{1,4},
 В.Н. Бодня^{1,4}, А.А. Довлатбекян⁵*

Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар

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

³НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

⁴ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1», г. Краснодар

⁵ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, г. Краснодар

A.I. Stukan^{1,2}, D.E. Kulbakin³, V.A. Porkhanov^{1,4}, I.V. Gilevich^{1,4}, V.N. Bodnya^{1,4}, A.A. Dovlatbekyan⁵

Immune Suppression in Surgical Treatment of Solid Tumours: Pathogenesis Links and Correction Methods

¹Kuban State Medical University (KubSMU), Krasnodar, the Russian Federation

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

³Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

⁴Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Research Institute -KKB No 1), Krasnodar, the Russian Federation

⁵Clinical Oncology Dispensary No.1 (COD №1), Krasnodar, the Russian Federation

Основным радикальным методом терапии большинства онкологических заболеваний является хирургическое лечение. Тем не менее, накоплено немало данных о послеоперационном иммунодефиците, что, вероятно, играет значимую роль в прогрессировании опухолевого процесса. С другой стороны, следует учитывать и тот факт, что у онкологических больных исходно может отмечать определенный иммунный дисбаланс за счет существующего опухолевого процесса. При этом переход dormantных опухолевых клеток в пролиферирующее состояние способствует рецидивированию и метастазированию в короткие сроки после операции. Подобное усугубление иммунокомпрометированного статуса онкологического пациента после оперативного вмешательства ассоциировано с тяжелой хирургической травмой, что особенно свойственно местно-распространенным стадиям опухолевого процесса. Системный ответ на повреждение тканей после хирургического вмешательства и формирование раневой поверхности провоцируют каскад нарушений в клеточном звене иммунитета. Главным событием в этом процессе является высвобождение высокой концентрации циркулирующих молекул, ассоциированных с повреждением тканей (damage-associated molecular patterns (DAMPs)), что провоцирует активацию локального и системного воспалительного ответа. В исследованиях показана ассоциация маркеров воспаления раннего послеоперационного периода с онкологическими результатами при солидных опухолях. Нейтрофилы обеспечивают первичный ответ на хирургическую травму, а образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) способствует прогрессированию опухоли. Активированные макрофаги в процессе заживления раны представляют собой опухоль-ассоциированный фенотип, промотирующий опухолевую прогрессию. Кроме того, рекрутирование и активация миелоидных клеток-супрессоров (MDSCs), регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs), повышенная экспрессия лиганда запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-L1) на иммунных клетках, фактора роста эндоте-

Surgery is the main radical method of therapy for most cancers. However, there is accumulating evidence of post-surgery immunodeficiency, which probably is a main factor in tumor progression. On the other hand, cancer patients may initially have a certain immune imbalance due to the tumour process. The transition of dormant tumor cells into a proliferative state promotes recurrence and metastasis in a short time after surgery. Such a burden on immunocompromised cancer patients after surgery can be associated with severe surgical trauma, which is especially typical for locally advanced cancer. Systemic response to tissue damage after surgery and wound surface formation provoke a cascade of disorders in the cellular immune system. The main event in this process is the release of high concentrations of circulating damage-associated molecular patterns (DAMPs), which provokes activation of the local and systemic inflammatory response. Studies have shown an association of inflammatory markers in the early postoperative period with outcomes in solid tumors. Neutrophils mediate the primary response to surgical trauma, and the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) promotes tumor progression. Activated macrophages during wound healing represent a tumor-associated phenotype that promotes tumor progression. In addition, recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), regulatory T lymphocytes (Tregs), increased expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1) on immune cells, vascular endothelial growth factor (VEGF) during surgical trauma exacerbate immunosuppression and contribute to the formation of a pre-metastatic niche. Therapeutic strategies to normalize cellular immunity after surgery include anti-DAMPs, reduction of postoperative inflammation, immunotherapy combined with surgery, anti-angiogenic and targeted therapy against neutrophils, macrophages, MDSCs and Tregs. In addition, various surgical techniques can be used for this purpose to promote favourable and early healing of the postoperative wound, including an adequately

лия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) при хирургической травме усугубляют иммуносупрессию и способствуют формированию преметастатической ниши. Терапевтические стратегии нормализации клеточного звена иммунитета после операции включают анти-DAMPs, снижение уровня послеоперационного воспаления, комбинированную с хирургическим вмешательством иммунотерапию, антиангиогенную и таргетную терапию в отношении нейтрофилов, макрофагов, MDSCs и Tregs. Кроме того, с этой целью могут быть использованы различные хирургические методы, способствующие благоприятному и раннему заживлению послеоперационной раны, включая адекватно выполненный реконструктивный этап, что также влияет на послеоперационный иммунитет. В целом, современные методы лечения, направленные на активацию клеточного звена иммунитета в послеоперационном периоде, требуют разработки новых комплексных подходов. Необходимо углублённое изучение основных механизмов дисфункции иммунитета, связанных с хирургической травмой, протекания послеоперационного раневого процесса, фенотипирование иммуносупрессивных клеток и разработка современных, персонализированных способов профилактики и лечения подобных состояний.

Ключевые слова: солидные опухоли; хирургическая травма; иммуносупрессивные клетки; локальное и системное воспаление; послеоперационные рецидивы; DAMPs

Для цитирования: Стукань А.И., Кульбакин Д.Е., Порханов В.А., Гилевич И.В., Бодня В.Н., Довлатбекян А.А. Роль иммунной супрессии при хирургическом лечении солидных опухолей: звенья патогенеза и способы ее коррекции. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):986–995. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-986-995

✉ Контакты: Стукань Анастасия Игоревна, jolie86@bk.ru

Введение

Лечение большинства больных злокачественными опухолями, особенно местно-распространенными стадиями, подразумевает комбинированный подход, где важную роль играет хирургический этап. Эффективность проводимого лечения часто зависит от стадии опухолевого процесса, гистологического типа опухоли, а также выбранной схемы и очередности комбинированного лечения. С другой стороны, в последнее время появляются данные о влиянии как самого опухолевого процесса, так и специального противоопухолевого лечения (лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое лечение) на состояние противоопухолевого иммунитета. Более того, опухоль-опосредованная супрессия иммунного ответа может усугубляться при прогрессировании злокачественной опухоли, и, соответственно, снижаться в случаях проведения радикального лечения. Однако, с другой стороны, сами методы противоопухолевого лечения могут существенно влиять на противоопухолевый иммунный ответ, вызывая его подавление. Методы химиотерапевтического и лучевого воздействия как на опухолевый процесс, так и на организм в целом имеют ряд специфических особенностей и в большинстве случаев зависят от выбранной схемы лечения. В данной работе мы бы хотели остановиться на влиянии хирур-

performed reconstruction, which also affects postsurgical immunity. In general, modern methods of treatment aimed at activating cellular immunity in the postoperative period require the development of new integrated approaches. There is a need for an in-depth study of the basic mechanisms of immune dysfunction associated with surgical trauma, the course of the postoperative wound process, phenotyping of immunosuppressive cells and the development of modern, personalized methods for the prevention and treatment of such conditions.

Keywords: solid tumors; surgical trauma; immunosuppressive cells; local and systemic inflammation; postoperative relapses; DAMPs

For citation: Stukan AI, Kulbakin DE, Porkhanov VA, Gilevich IV, Bodnya VN, Dovlatbekyan AA. Immune suppression in surgical treatment of solid tumours: pathogenesis links and correction methods. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):986–995 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-986-995

гического этапа лечения на состояние противоопухолевого иммунного ответа.

При оперативных вмешательствах в монорежиме у онкологических больных частота послеоперационных рецидивов остается высокой и может достигать 20–66 % [1–3]. При этом именно возникновение регионарных и отдаленных метастазов является причиной опухоль-специфической летальности онкологических пациентов [4]. Хирургические операции при злокачественных опухолях способствуют активации циркулирующих опухолевых клеток, которые в условиях системной воспалительной реакции приводят к возникновению и росту метастатических очагов [5, 6]. В условиях хирургического стресса происходит существенное изменение клеточного звена иммунитета и снижение секреции интерферона гамма (IFN-γ), абсолютного количества цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (Т-ЛФ), что в конечном итоге способствует развитию метастатических очагов [7, 8]. Факторы, связанные с операцией, такие как активация симпатической нервной системы, гемотрансфузии и само анестезиологическое пособие также приводят к послеоперационной супрессии иммунного ответа. При этом клинические данные указывают на то, что выраженность послеоперационной иммуносупрессии связана с объемом оперативного вмешательства [9–12]. Именно обширные оперативные вмешательства приводят к снижению

активности клеточного звена иммунного ответа, что наблюдается при распространенных стадиях опухолевого процесса. Причины, лежащие в основе взаимосвязи снижения клеточного иммунитета и инвазивности хирургического вмешательства, не ясны. Состояние иммунодефицита после оперативного вмешательства может длиться от нескольких дней до 6 мес., при этом нарушение пролиферации Т-ЛФ и активности натуральных киллеров (NK) наблюдается примерно в течение 2 недель с пиками на 5–7 сутки после операции [13, 14]. Именно период до 6 мес. после операции считается «окном возможностей» для управления иммунологической реакцией с целью профилактики прогрессирования опухолевого процесса.

DAMPs, воспаление и иммунокомпетентные клетки в реализации супрессии иммунной системы при хирургической травме

Патогенез послеоперационного иммунодефицита основан на высвобождении различных медиаторов асептического воспаления, так называемые «дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны» (damage associated molecular patterns, DAMPs) в ответ на повреждение тканей. Молекулы DAMPs инициируют активацию иммунного ответа и приводят к развитию дисбаланса системного и локального воспалительного процесса. Более того, активация инфламмосомы NLRP3 и пироптоза, запускаемые DAMPs, провоцируют секрецию хемокинов с рекрутированием иммуносупрессивных клеток — клеток-супрессоров миелоидного происхождения (MDSCs), M2-поляризованных макрофагов и Tregs. К сигнальным молекулам DAMPs относятся ядерные и цитозольные белки, белки экстрацеллюлярного матрикса или продукты деградации ДНК. При этом уровень DAMPs в плазме непосредственно влияет на клеточное звено иммунного ответа [15–18]. Поскольку DAMPs являются внутренним сигналом «опасности», они распознаются с помощью паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRR), влияющих на компоненты врожденного иммунного ответа. Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs)) являются главными компонентами PRR для распознавания DAMPs [19, 20]. Важнейший сигнал воспаления TLR-MyD 88 активируется DAMPs и приводит к запуску каскадного сигнального механизма, который усиливает активность ядерного фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-B) [17]. Наиболее изученными молекулами DAMPs являются ассоциированный с хроматином высокомолекулярный негистоновый ядерный белок группы Box1 (High mobility group Box 1, HMGB1) и внеклеточная ДНК.

HMGB1 выполняет функцию шаперона ДНК, а его высвобождение инициирует активацию адаптивного иммунного ответа, что способствует прогрессированию опухолевого процесса. Уровень послеоперационной циркулирующей ДНК связан с объемом оперативного вмешательства и является биомаркером послеоперационных осложнений [21, 22]. При обширных вмешательствах выявление DAMP митохондриальной ДНК в плазме (mtDNA) ассоциировано с выраженной системной воспалительной реакцией (СВР) и даже летальным исходом [13]. В микроокружении опухоли внеклеточная ДНК способствует выживанию опухолевых клеток путем индукции аутофагии с помощью сигнального механизма TLR-9 [23]. Некоторые компоненты DAMPs, индуцированные травмой, распознаются NOD-подобными рецепторами (NLRs), что приводит к формированию внутриклеточных белковых комплексов (инфламмосом). Активация инфламмосомы NLRP3 является инициальной ступенью в воспалительном каскаде, запускаемым DAMPs, вызывая транслокацию транскрипционного фактора NF- κ B и экспрессию предшественников IL-18, IL-1 β . Далее каспаза-1 способствует формированию их активных форм. Этот механизм усиливает воспалительную реакцию ввиду рекрутирования MDSCs, макрофагов и активации пироптоза [24]. Показано, что фибробласты также распознают DAMPs с активацией инфламмосомы NLRP3, провоспалительного сигнала и секреции IL-1 β . Этот сигнальный механизм способствует прогрессированию опухолевого процесса, которое возможно нивелировать при ингибировании NLRP3 или IL-1 β [25].

Таким образом, высвобождаемые при хирургической травме в кровоток DAMPs являются главными факторами развития системной воспалительной реакции и нарушения звеньев иммунного ответа, что приводит к увеличению количества циркулирующих dormantных опухолевых клеток. Следовательно, оперативное вмешательство формирует идеальную преметастатическую нишу путем активации системного и локального воспаления и степень послеоперационной воспалительной реакции возможно использовать как прогностический маркер при солидных опухолях [26].

Роль иммуносупрессивных клеток при хирургическом стрессе в прогрессировании опухолевого процесса

До момента миграции в поврежденный участок и перехода в тканеспецифичный фенотип в периферической крови макрофаги циркулируют в виде моноцитов. Фенотипы макрофагов в процессе заживления раны подобны опухо-

ассоциированным макрофагам, которые используются опухолевой клеткой для обеспечения выживания. В различных клинических исследованиях влияния типа иммунного ответа на заживление раны, M1-поляризованные опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) располагаются периваскулярно, а M2 — поляризованные ОАМ расположены диффузно в дерме. M1-ОАМ являются главными источниками фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в ране. При этом содержание аргинина (ARG1) коррелирует с плотностью M2-ОАМ.

Миелоидные супрессивные клетки (MDSCs) влияют на метастазирование путем формирования преметастатической ниши, усиливая ангиогенез и повышая инвазивность опухолевой клетки. При этом хирургический стресс приводит к усилению их экспансии и рекрутированию, а высокий послеоперационный уровень MDSCs с фенотипом CD14+HLA-DR-low негативно коррелирует с онкологическими результатами [27]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) секретируется MDSCs, а его уровень коррелирует с количеством MDSCs спустя 1 неделю после оперативного лечения [11]. Повышение уровня циркулирующего VEGF после хирургического лечения говорит о возможности использования антиангиогенной терапии для ингибирования развития метастатического поражения [28]. Послеоперационное нарушение активности Т-ЛФ связано с экспансией MDSCs, а функциональные нарушения антиген-специфичных CD8+Т-ЛФ вызваны низким уровнем аргинина [29, 30].

Как указано ранее, провоспалительные цитокины, высвобождаемые при повреждении тканей — IL-6, TGF- β , и IL-10, активируют воспалительные сигналы, включая MyD88 и транскрипционный фактор NF- κ B. Цитокин IL- β ассоциирован с высоким уровнем секреции CCLs, CXCLs, которые в свою очередь ответственны за инфильтрацию послеоперационной раны моноцитарными-MDSCs (M-MDSCs) и гранулоцитарными MDSCs (G-MDSC) [30]. Сигнальный механизм простагландина E2 (PGE-2) и TNF- α также вовлечены в процесс рекрутирования MDSCs [31].

Несмотря на то, что воспаление является нормальной защитной функцией организма на повреждение тканей и инфицирование, опухолевые клетки используют этот процесс для реализации своего потенциала выживания. Показано, что спустя сутки после повреждения тканей продукция воспалительных факторов TNF- α , IL-6, и IL-8 существенно выше у больных при развитии воспалительных осложнений в сравнении с пациентами без осложнений после хирургического вмешательства [32]. Провоспалительные цитокины IL-1 и TNF- α стимулируют

адгезивные свойства циркулирующих опухолевых клеток. Под влиянием послеоперационного воспалительного микроокружения дормантные опухолевые клетки способны к ускользанию от иммунной системы в периферической крови и к манифестации метастатического очага. Тем не менее периоперационная противовоспалительная терапия существенно снижает риск опухолевого роста в других очагах и восстанавливает иммунный ответ в этих случаях [3, 12].

При развитии воспаления нейтрофилы мигрируют в очаги повреждения под влиянием провоспалительных цитокинов — хемоаттрактантов IL-6, LTB4 или CXCR2 [33]. Миграция нейтрофилов приводит к экстравазации опухолевых клеток и выживанию циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК). Соответственно, ингибирование эффекта экстравазации и прометастатического влияния нейтрофилов воспалительного инфильтрата крайне важно с позиции снижения метастатического потенциала опухолевой клетки [34]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки Neutrophil extracellular traps (NETs) содержат волокна из хроматина и сериновых протеаз, которые улавливают и уничтожают внеклеточных микроорганизмов, а также потенцируют опухолевую прогрессию при хирургической травме [35]. HMGB1 и гистоны индуцируют формирование NET с помощью сигнального механизма TLR4-TLR9-MyD88. С другой стороны, компоненты NETs сами по себе относятся к DAMPs, которые запускают воспалительную реакцию для индукции пироптоза и воспаления. Индуцированная NETs продукция макрофагами IL-1 β с помощью сигнальных путей caspase-1 и caspase-8 приводит к секреции хемокинов, рекрутирующих MDSCs и M2-поляризованные макрофаги [36]. В некоторых исследованиях показано, что главный компонент NETs формируется при повреждении митохондриальной ДНК после хирургического вмешательства без участия ядерной ДНК с помощью сигнальных путей cGAS-STING и TLR9. Эти результаты свидетельствуют о том, что удаление послеоперационных DAMPs и блокирование воспалительного сигнального пути способно уменьшить образование NETs, снижая риски раннего рецидива или реализации метастатического процесса [37, 38].

Взаимосвязь Т-регуляторных лимфоцитов и НК-клеток с хирургической травмой

Tregs являются иммуносупрессивной субпопуляцией CD4+ Т-ЛФ, которые мигрируют в очаги воспаления и подавляют активность эффекторных лимфоцитов — CD4+ Т-хелперов и CD8+Т-лимфоцитов [39]. Показано, что в послеоперационном периоде процент Tregs

увеличивается, сопровождаясь повышенной экспрессией Foxp3 и TGF- β 1 и снижением Т-хелперных лимфоцитов. Кроме того, на иммунных клетках повышается экспрессия белка запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и его лиганда (PD-L1), а поляризация Tregs ингибируется при назначении анти-PD-1-терапии [40]. При этом уровень Tregs после операции может зависеть от стадии опухоли, и влиять на клеточный и гуморальный звенья иммунного ответа. Таким образом, выявление иммунного фенотипа Tregs в условиях хирургического стресса, и разработка соответствующей таргетной терапии может быть перспективным методом снижения вероятности прогрессии опухолевого процесса при хирургическом лечении онкологических больных.

При хирургической травме на иммунных клетках увеличивается экспрессия белков контрольных точек иммунного ответа PD-1 и его лиганда PD-L1. Именно экспансия Treg после операции приводит к повышению экспрессии PD-1 на Т-ЛФ and NK-клетках, что приводит к повышению активности каспазы-3, усиливая иммунную супрессию, активацию апоптотической гибели цитотоксических клеток. В исследованиях *in vivo* анти-PD-1-терапия активирует пролиферацию и частично нивелирует апоптоз Т-ЛФ, вызванный хирургической травмой [41]. Показано, что совместное ингибирование сигнальных путей PD-1 и PGE2 восстанавливает функцию цитотоксических восстанавливает функциональную активность CD8⁺ Т-ЛФ после хирургического вмешательства [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа после хирургического вмешательства является фактором, способствующим снижению риска прогрессирования опухолевого процесса.

Естественные киллеры (NK) являются клетками врожденной иммунной системы, которые участвуют в непосредственной клеточной гибели при инфекционных и злокачественных заболеваниях, а также при трансплантации органов. В противоопухолевом ответе NK-клетки обладают функцией цитотоксичности, а их послеоперационная дисфункция связана с неблагоприятным прогнозом [43]. Дисфункции NK-клеток может быть связана с послеоперационным рекрутированием гранулоцитарных MDSCs с участием сигнального пути ROS/arginase I/IL-4R α [44].

Послеоперационная дисфункция Т-клеточного звена иммунного ответа приводит к повышению вероятности развития инфекционного процесса. Это происходит в силу дисфункциональной неспособности Т-ЛФ распознавания антигенов, снижение экспрессии Т-клеточных рецепторов T-cell receptor (TCR)

и потери zeta (ζ) цепи, что ведет к снижению пролиферации и продукции IFN- γ [43, 45, 46, 75, 81]. Значима роль снижения концентрации аргинина, вызванного MDSCs после хирургического повреждения в дисфункции Т-клеточного звена иммунного ответа [45, 47].

Другие факторы, способствующие дисбалансу иммунной системы в периоперационном периоде

В исследованиях показано, что применение анестетиков и анальгетиков приводит к снижению уровня NK, пролиферации и дисфункции Т-ЛФ за счет высвобождения эндогенных опиоидов и молекул, связанных со стрессом. Использование морфина влияет на снижение опосредованной NK-клетками прямой и опосредованной антитело-зависимой клеточной цитотоксичностью способствует опухолевой прогрессии рака молочной железы человека на ксенографтных моделях мышей *in vivo* путем стимулирования клеточного цикла, ангиогенеза и пролиферации эндотелиальных клеток. Однако имеются разнородные данные о влиянии фентанила на онкологический процесс как в виде промотирования метастазирования в легких крыс из-за снижения цитотоксичности NK-клеток, так и об усилении цитотоксичности NK-клеток, количества CD16⁺ и CD8⁺ ЛФ. Наряду с обезболиванием в периоперационном периоде, интраоперационная кровопотеря, гипотермия и послеоперационный сепсис, способствуют снижению напряженности иммунного ответа. Возникновение этих осложнений описано в многочисленных клинических исследованиях, направленных на снижение раковоспецифической выживаемости после операции [43].

Стратегии преодоления иммунной супрессии в послеоперационном периоде

В свете данных об иммунной дисфункции, вызванной хирургическим вмешательством при лечении злокачественных опухолей, рассматриваются возможности периоперационной иммуномодуляции для улучшения отдаленных онкологических результатов. Ввиду обратимости иммунного дисбаланса именно периоперационный период предоставляет возможность потенциальной модуляции иммунной системы с целью улучшения отдаленных онкологических результатов. Однако в этот критический период пациенты как правило не получают адъювантную терапию — химиотерапию или лучевую терапию ввиду возможных осложнений. С целью стимуляции экспансии и активации эффекторных лимфоцитов ранее использовались реком-

бинантные цитокины IL-2, IL-12 или IFN- α . Несмотря на эффективность в снижении иммунной супрессии и риска метастазирования, наблюдалась тяжелая токсичность, связанная с высокими дозами используемых цитокинов [43, 48]. Преодоление этих нежелательных явлений основано на применении модифицированных синтетических агентов, проявляющих низкую токсичность и мультицитокиновый профиль [48, 49]. Так, доклинические данные свидетельствуют об эффективности агонистов toll-подобного рецептора-9 (TLR-9) олигодезоксинуклеотида CpG, активирующего NK-клетки, В-ЛФ и плазматические дендритные клетки [49]. Значительно снижающий риск метастазирования синтетический агонист TLR-4 глюкопиранозил липид-A (glucopyranosyl lipid-A) увеличивает количество и активность NK-клеток, приводит к усилению Th1-иммунитета и повышению уровней IL-15, IFN- γ и IL-6 в плазме крови, но не IL-1 β [48]. При использовании низких доз рекомбинантного IFN- α и IL-2 продемонстрирована меньшая супрессия NK-клеток и Т-ЛФ с улучшением онкологических результатов при хирургическом лечении [43].

Также изучается периперационная иммуномодулирующая активность β -адреноблокаторов и ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2, COX-2) для снижения уровня катехоламинов и простагландинов. При периперационном назначении комбинации Пропранолола (β -адреноблокатор) и Этодолак (ЦОГ-2 ингибитор) транскриптомный профиль опухоли продемонстрировал снижение активации прометастатического и провоспалительного сигнальных путей. Вероятно, эти эффекты обусловлены NK-опосредованным механизмом, поскольку при анализе циркулирующие NK-клетки экспрессировали маркер CD11a, способствующий лизису опухолевых клеток [50, 51].

Ингибиторы сигнального пути PD-1 снижают послеоперационную дисфункцию Т-ЛФ без увеличения скорости пролиферации Т-ЛФ. Совместное применение ингибиторов синтеза простагландинов в комбинации с ингибиторами PD-1 полностью восстанавливает послеоперационную дисфункцию Т-ЛФ [52]. При этом активация тромбоцитов в послеоперационном периоде повышает эффективность анти-PD-1 терапии, снижая количество циркулирующих опухолевых клеток и риск появления метастазов у пациентов благодаря активации Т-клеточного звена противоопухолевого иммунитета [53].

В послеоперационном периоде также продемонстрирована активация Т-ЛФ при введении ингибиторов CTLA-4. В исследовании P. Sharma обнаружена повышенная экспрессия индуцируемой костимулирующей молекулы (ICOS) на

CD4 $^{+}$ ЛФ как в периферической крови, так и в опухолевой ткани при неоадьювантной терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом при уротелиальной карциноме. Кроме того, наблюдается увеличение опухолевой инфильтрации CD3 $^{+}$, CD8 $^{+}$ и CD4 $^{+}$ Т-ЛФ, экспрессирующих гранзим. При неоперабельной меланоме показано, что увеличение продолжительности жизни пациентов коррелировало с увеличением популяции CD4 $^{+}$ ICOS hi Т-ЛФ через 12 недель после 4 циклов приема ипилимумаба [43].

Несмотря на многообещающие результаты по применению блокаторов контрольных точек иммунного ответа для восстановления послеоперационной иммунной дисфункции, было показано, что экспрессия PD-1 значительно различается на Т-ЛФ и NK-клетках в различные сроки послеоперационного этапа, что способно повлиять на эффективность терапии. Кроме этого, есть данные о том, что неоадьювантная анти-PD-1 и анти-CD137-терапия значительно увеличивает продолжительность жизни на моделях рака молочной железы по сравнению с адьювантным лечением. Это связано с синтезом IFN- γ и высоким послеоперационным уровнем опухолеспецифичных CD8 $^{+}$ Т-ЛФ [54]. Аналогичным образом неоадьювантное назначение ингибитора анти-CTLA-4 ипилимумаба у пациентов с местно-распространенной меланомой, демонстрирует иммуномодулирующую роль в отношении популяций MDSCs, Treg и эффекторных Т-ЛФ как в периферической крови, так и в микроокружении опухоли. Через шесть недель после лечения происходит значительное снижение циркулирующих MDSC, что ассоциировано с увеличением показателя выживаемости без прогрессирования. Увеличение циркулирующих популяций Treg, но не опухоль-инфильтрирующих Tregs, также увеличивает ВБП. В дальнейшем происходит увеличение популяции инфильтрирующих опухоль и активированных CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ Т-ЛФ, а также Т-ЛФ памяти [55]. При неоадьювантном назначении ингибитора анти-PD-1 ниволумаба у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого, иммунные реакции наблюдались как при наличии, так и в отсутствии, экспрессии PD-L1 и сопровождалась увеличением количества опухоль-инфильтрирующих Т-ЛФ и Т-ЛФ в периферической крови. Увеличение числа ассоциированных с мутациями неоантигенспецифичных Т-ЛФ наблюдалось уже через 2–4 недели после первоначального введения ниволумаба, демонстрируя дополнительную пользу неоадьювантного лечения при сохранении опухолевой ткани [56, 92].

В целом, доклинические и трансляционные исследования периперационного применения

ингибиторов контрольных точек демонстрируют активацию противоопухолевых иммунных реакций.

По сравнению с цитокинами, агонистами TLR и ИКТ иммунного ответа, онколитические вирусы (ОЛВ) как и обычные вирусы, провоцируют более физиологичный иммунный ответ широкого профиля *in vivo*. Репертуар противовирусных цитокинов и хемокинов трудно воспроизводим для периоперационной инъекции. Онколитические вирусы в первую очередь привлекают и способствуют созреванию дендритных клеток (ДК), которые далее активируют NK- и Т-ЛФ [57, 58]. Кроме того, ОЛВ обеспечивает прямой цитолиз метастатических опухолевых клеток в дополнение к своим иммуностимулирующим свойствам. Послеоперационное высвобождение факторов роста, таких как сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), может способствовать активному инфекционному процессу и репликации ОЛВ в опухолевых клетках. Таким образом, существует веское обоснование для проведения подобной терапии в периоперационном периоде. Учитывая, что ОЛВ может стимулировать NK-клетки, изучена возможность предоперационного введения ОЛВ для предотвращения реализации метастатического потенциала ввиду послеоперационной дисфункции NK-клеток. В доклинических моделях солидных опухолей на мышах показано, что предоперационное введение вируса онколитической осповакцины, *pararox ovis* (ORF) и рабдовирусов (Maraba MG1, VSVd51) может восстановить послеоперационную дисфункцию NK-клеток с уменьшением риска реализации метастатического процесса. При этом эффективность обусловлена NK-опосредованным лизисом опухолевой клетки после их активации ОЛВ. Тем не менее существуют теоретические опасения по поводу безопасности, связанные с вирусемией у онкологических пациентов, перенесших хирургическое вмешательство [43, 57].

Противоопухолевые вакцины на основе модифицированных ДК также способны улучшить отдаленные результаты хирургического вмешательства. Выявлено, что стимуляция ДК рекомбинантным человеческим гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), IL-4 и TNF- α с последующей сенсibilизацией аутологичными опухолевыми клетками значительно увеличивает послеоперационный уровень CD8⁺ Т-ЛФ в дополнение к секреции IL-2 и IFN- γ [59]. При совместном применении ДК-вакцин с цитокин-индуцированной терапией NK-клетками в послеоперационном периоде происходит увеличение секреции Th1-цитокинов и повышение уровня IL-12 и IFN- γ [60, 61].

Периоперационное применение вакцин на основе ДК и ОЛВ сопряжено с рядом проблем при их доставке в опухоль. Поскольку для сенсibilизации ДК аутологичными опухолевыми клетками требуются опухоль-специфичные антигены, на первом этапе проводится хирургическое удаление [59]. Стратегия послеоперационной адъювантной доставки опухолевых вакцин на основе ДК теоретически обоснована спектром опухоль-ассоциированных антигенов удаленной опухоли для профилактики метастатического заболевания [43].

Заключение

Хирургическое вмешательство является стандартом лечения пациентов с солидными опухолями. Радикально выполненное хирургическое лечение значительно повышает выживаемость онкологических больных. Не маловажный вклад в излечение онкологических больных вносит и проведение химиолучевой терапии как в неоадъювантном, так и в адъювантном режиме по показаниям. С другой стороны, в последнее время появляются данные о влиянии состояния противоопухолевого иммунитета на онкологические результаты пролеченных больных. С учетом исходного иммунодефицита за счет персистирующего опухолевого процесса, обширности выполненного хирургического этапа у большинства пациентов после оперативного лечения развивается супрессия противоопухолевого иммунитета, что может способствовать увеличению частоты рецидивов заболевания и реализации метастатического потенциала, несмотря на проведение адъювантной консервативной терапии. Ввиду усугубления иммунной супрессии в раннем послеоперационном периоде, именно этот интервал может представлять собой терапевтическое «окно возможностей» для снижения риска рецидивирования и метастазирования, и тем самым улучшения онкологических результатов проводимого комбинированного и комплексного лечения. В этом контексте могут быть использованы иммуномодулирующие методы лечения, направленные на активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа. В настоящее время не существует стандартных периоперационных методов модулирования иммунного ответа, улучшающих отдаленные онкологические результаты. Однако данные, полученные как в доклинических и клинических исследованиях, продемонстрировали многообещающие результаты использования комбинации иммунотерапевтических стратегий совместно с хирургическим вмешательством.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1090-1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6).
- Гурмиков Б.Н., Болоков М.С., Гурмикова Н.Л. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. Обзор литературы. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;1(2):142-147 [Gurmikov BN, Bolokov MS, Gurmikova NL. Long-term results of surgical treatment for pancreatic cancer. A review of the literature. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik* = *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(2):142-147. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-2-142-147>.
- Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, et al. Local cancer recurrence: the realities, challenges, and opportunities for new therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):488-505. <https://doi.org/10.3322/caac.21498>.
- Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В., и др. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез. Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2022;29(3):74-80 [Kutukova SI, Belyak NP, Ivaskova JV, et al. Systemic inflammation in salivary gland cancer. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2022;29(3):74-80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80>.
- Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer Res*. 2017;77(7):1548-1552. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-1536>.
- Angka L, Martel AB, Kilgour M, et al. Natural killer cell IFN γ secretion is profoundly suppressed following colorectal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3747-3754. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6691-3>.
- Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*. 2018;10(436). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3464>.
- Zheng C, Liu S, Geng P, et al. Minimally invasive videoassisted versus conventional open thyroidectomy on immune response: a metaanalysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2593-2599.
- Gryglewski A, Szczepanik M. The effect of surgical stress on postoperative $T\alpha\beta$ and $T\gamma\delta$ cell distribution. *Immunol Invest*. 2017;46(5):481-489. <https://doi.org/10.1080/08820139.2017.1296859>.
- Wang J, Su X, Yang L, et al. The influence of myeloid-derived suppressor cells on angiogenesis and tumor growth after cancer surgery. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2688-2699. <https://doi.org/10.1002/ijc.29998>.
- Menna C, De Falco E, Teodonio L, et al. Surgical woundsite inflammation: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(2):240-246. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy231>.
- Tang F, Tie Y, Tu C, et al. Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: Recent advances and the potential therapies. *Clin Transl Med*. 2020;10(1):199-223. <https://doi.org/10.1002/ctm2.24>.
- Kim EY, Hong TH. Changes in total lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio after curative pancreatectomy in patients with pancreas adenocarcinoma and their prognostic role. *J Surg Oncol*. 2019;120(7):1102-1111. <https://doi.org/10.1002/jso.25725>.
- Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(4):551-61. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
- Alvarez K, Vasquez G. Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2017;36(5):259-270. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1365146>.
- Wu G, Zhu Q, Zeng J, et al. Extracellular mitochondrial DNA promote NLRP3 inflammasome activation and induce acute lung injury through TLR9 and NF-kappaB. *J Thorac Dis*. 2019;11(11):4816-4828. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.26>.
- Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al. Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):551-561. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4205-3>.
- Schindler SM, Frank MG, Annis JL, et al. Pattern recognition receptors mediate pro-inflammatory effects of extracellular mitochondrial transcription factor A (TFAM). *Mol Cell Neurosci*. 2018;89:71-79. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.04.005>.
- Darrabie MD, Cheeseman J, Limkakeng AT, et al. Toll-like receptor activation as a biomarker in traumatically injured patients. *J Surg Res*. 2018;231:270-277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.05.059>.
- Pandolfi F, Altamura S, Frosali S, et al. Key role of DAMP in inflammation, cancer, and tissue repair. *Clin Ther*. 2016;38(5):1017-1028. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.028>.
- McIlroy DJ, Bigland M, White AE, et al. Cell necrosis-independent sustained mitochondrial and nuclear DNA release following trauma surgery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):282-288. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000519>.
- Anunobi R, Boone BA, Cheh N, et al. Extracellular DNA promotes colorectal tumor cell survival after cytotoxic chemotherapy. *J Surg Res*. 2018;226:181-191. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.042>.
- Sharma B, McLeland CB, Potter TM, et al. Assessing NLRp3 inflammasome activation by nanoparticles. *Methods*

- Mol Biol. 2018;1682:135-147. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7352-1_12.
25. Ershaid N, Sharon Y, Doron H, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4375. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12370-8>.
 26. Кутукова С.И., Беляк Н.П., Ивасюкова Ю.В. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. *Медицинский алфавит*. 2021;(10):28-34 [Kutukova SI, Belyak NP, Ivaskova YuV. Prognostic role of systemic inflammation in oral cavity squamous cell carcinoma. *Medical alphabet*. 2021;(10):28-34 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-28-34>.
 27. Gao XH, Tian L, Wu J, et al. Circulating CD14(+) HLA-DR(-/low) myeloid-derived suppressor cells predicted early recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Hepatol Res*. 2017;47(10):1061-1071. <https://doi.org/10.1111/hepr.12831>.
 28. Кононенко В.И., Кит О.И., Комарова Е.Ф. Оценка экспрессии факторов транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при послеоперационных осложнениях у больных с различным течением рака слизистой оболочки полости рта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(1):64-68 [Kononenko VI, Kit OI, Komarova EF, et al. Evaluation of the expression of transcription, neoangiogenesis and apoptosis factors in case of postoperative complications in patients with different progression of oral mucosa cancer. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(1):64-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-1-64-68>.
 29. Ananth AA, Tai LH, Lansdell C, et al. Surgical stress abrogates pre-existing protective T cell mediated anti-tumor immunity leading to postoperative cancer recurrence. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
 30. Cheng R, Billet S, Liu C, et al. Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. *Oncogene*. 2019;39(7):1543-56. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1084-z>.
 31. Xu P, He H, Gu Y, et al. Surgical trauma contributes to progression of colon cancer by downregulating CXCL4 and recruiting MDSCs. *Exp Cell Res*. 2018;370(2):692-698. <https://doi.org/10.3390/jcm9124096>.
 32. Jia R, Zhou M, Tuttle CSL, et al. Immune capacity determines outcome following surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01271-6>.
 33. Petri B, Sanz M-J. Neutrophil chemotaxis. *Cell Tissue Res*. 2018;371(3):425-436. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2776-8>.
 34. Chen MB, Hajal C, Benjamin DC, et al. Inflamed neutrophils sequestered at entrapped tumor cells via chemotactic confinement promote tumor cell extravasation. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(27):7022-7027. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715932115>.
 35. Burgener SS, Schroder K. Neutrophil extracellular traps in host defense. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2019. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037028>.
 36. Hu Z, Murakami T, Tamura H, et al. Neutrophil extracellular traps induce IL-1 β production by macrophages in combination with lipopolysaccharide. *Int J Mol Med*. 2017;39(3):549-558. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2870>.
 37. McIlroy DJ, Jarnicki AG, Au GG, et al. Mitochondrial DNA neutrophil extracellular traps are formed after trauma and subsequent surgery. *J Crit Care*. 2014;29(6):1133.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.07.013>.
 38. Liu L, Mao Y, Xu B, et al. Induction of neutrophil extracellular traps during tissue injury: involvement of STING and Toll-like receptor 9 pathways. *Cell Prolif*. 2019;52(3):e12579. <https://doi.org/10.1111/cpr.12579>.
 39. Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(6):356-371. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7>.
 40. Dong L, Zheng X, Wang K, et al. Programmed death 1/programmed cell death-ligand 1 pathway participates in gastric surgery-induced imbalance of T-helper 17/regulatory T cells in mice. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(3):549-559. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001903>.
 41. Xu P, Zhang P, Sun Z, et al. Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(11):1383-1392. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1740-2>.
 42. Sun Z, Mao A, Wang Y, et al. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8⁺ T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:1235-1241. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
 43. Bakos O, Lawson C, Rouleau S, et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1). <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7>.
 44. Tai LH, Alkayyal AA, Leslie AL, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of natural killer cell cytotoxicity. *Oncoimmunology*. 2018;7. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1431082>.
 45. Zhu X, Pribis JP, Rodriguez PC, et al. The central role of arginine catabolism in T-cell dysfunction and increased susceptibility to infection after physical injury. *Ann Surg*. 2014;259:171-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828611f8>.
 46. Ananth A, Tai L, Lansdell C, et al. Surgical stress abrogates pre-existing protective T cell mediated anti-tumor immunity leading to postoperative Cancer recurrence. *PLoS One*. 2016;11:1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
 47. Xu P, Zhang P, Sun Z, et al. Surgical trauma induces postoperative T-cell dysfunction in lung cancer patients through the programmed death-1 pathway. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64:1383-92. <https://doi.org/10.1007/s00262-015-1740-2>.
 48. Matzner P, Sorski L, Shaashua L, et al. Perioperative treatment with the new synthetic TLR-4 agonist GLA-SE reduces cancer metastasis without adverse effects. *Int J Cancer*. 2016;138: 1754-64. <https://doi.org/10.1002/ijc.29885>.
 49. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12:213-26. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.224>.
 50. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Perioperative COX-2 and β -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4651-61. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0152>.
 51. Sorski L, Melamed R, Matzner P, et al. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. *Brain Behav Immun*. 2016;58:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.017>.

52. Sun Z, Mao A, Wang Y, et al. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8 + T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1235-41. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
53. Wang C, Sun W, Ye Y, et al. In situ activation of platelets with checkpoint inhibitors for post-surgical cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng.* 2017;1:0011. <https://doi.org/10.1038/s41551-016-0011>.
54. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, et al. Improved efficacy of neo-adjuvant compared to adjuvant immunotherapy to eradicate metastatic disease. *Cancer Discov.* 2016;6:1382-99. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>.
55. Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neo-adjuvant ipilimumab. *PLoS One.* 2014;9(2):e87705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087705>.
56. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in Resectable lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>.
57. Zhang J, Tai L, Ilkow CS, et al. Maraba MG1 virus enhances natural killer cell function via conventional dendritic cells to reduce postoperative metastatic disease. *Mol Ther.* 2014;22:1320-32. <https://doi.org/10.1038/mt.2014.60>.
58. Tai L-H, Auer R. Attacking postoperative metastases using perioperative oncolytic viruses and viral vaccines. *Front Oncol.* 2014;4:217. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00217>.
59. Sun T, Yan W, Yang C, et al. Clinical research on dendritic cell vaccines to prevent postoperative recurrence and metastasis of liver cancer. *Genet Mol Res.* 2015;14:16222-32. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.12>.
60. Gao D, Li C, Xie X, et al. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients. *PLoS One.* 2014;9:e93886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093886>.
61. Pan K, Guan XX, Li YQ, Zhao JJ, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with postmastectomy triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20:3003-11. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0082>.

Поступила в редакцию 08.10.2023

Прошла рецензирование 09.11.2023

Принята в печать 21.12.2023

Сведения об авторах

Стукань Анастасия Игоревна / Stukan Anastasia Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Evgenievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>.

Порханов Владимир Алексеевич / Porkhanov Vladimir Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>.

Бодня Вадим Николаевич / Bodnya Vadim Nikolayevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>.

Гилевич Ирина Валериевна / Gilevich Irina Valerievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-00029766-1811>.

Довлатбекян Араксия Альбертовна / Dovlatbekyan Araksia Albertovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1282-0425>.



К.Д. Бадаев, Е.В. Левченко, Н.Е. Левченко

Определение сигнальных лимфатических узлов при раке легкого

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

K.D. Badaev, E.V. Levchenko, N.E. Levchenko

Detection of Signal Lymph Nodes in Lung Cancer: Literature Review

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

Обзор литературы описывает историю развития радионавигационной хирургии с использованием радиофармпрепаратов с ее начала и до сегодняшнего дня. Хирургическое лечение рака легкого является темой непрерывного изучения. Онкологическое сообщество активно интересуется проблемой улучшения качества лечения пациентов с начальными формами рака легкого и определением необходимости выполнения расширенных объемов резекций при I–II стадиях. В торакальной онкологии до сих пор остается открытым вопрос о возможности и необходимости определения сигнальных лимфатических узлов во время операции.

Поиск литературы был проведен в сентябре 2022 – мае 2023 гг. с использованием медицинских баз данных: Medline, PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры.

Ключевые слова: рак легкого; хирургическое лечение рака легкого; сигнальные лимфоузлы; mTc-99; радионавигационная хирургия; обзор

Для цитирования: Бадаев К.Д., Левченко Е.В., Левченко Н.Е. Определение сигнальных лимфатических узлов при раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(6):996–1001. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-996-1001

The literature review describes the history of radioguided surgery using radiopharmaceuticals from its beginnings to the present day. Surgical treatment of lung cancer is being studied continuously. The oncology community is keenly interested in improving the quality of management of patients with early lung cancer and deciding whether to perform extended resections in stages I–II. Thoracic oncology is still debating the possibility and need to identify signal lymph nodes during surgery.

The literature search was conducted in September 2022 – May 2023 using medical databases: Medline, PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Global Health, CyberLeninka, RISC. Publications were included according to eligibility criteria such as prospective and randomised clinical trials, meta-analyses and systematic reviews.

Keywords: lung cancer; surgical treatment of lung cancer; signal lymph nodes; mTc-99; radioguided surgery; review

For citation: Badaev KD, Levchenko EV, Levchenko NE. Detection of signal lymph nodes in lung cancer: literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):996–1001 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-996-1001

✉ Контакты: Бадаев Кирилл Дмитриевич, Badaevkirill@yandex.ru

Введение

Лечение рака лёгкого (РЛ) является сложной задачей [1], решение которой зависит, прежде всего, от точности первичной диагностики распространенности опухолевого процесса [2]. Первоочередную важность в оценке распространения опухоли легкого имеет выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) с контрастированием, трахеобронхоскопии, остеосцинтиграфии или позитронноэмиссионной томографии (ПЭТКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Свою неопределимую роль в сложных клинических случаях доказали методы радионуклидной рентгенодиагностики, особенно ПЭТ-КТ, точность которого достигает 86–93,5 % [3–5].

Однако в некоторых случаях при выборе тактики лечения лучевые методы исследований с использованием радионуклидных препаратов оказываются недостаточно информативны в вопросах определения лимфогенного распространения. Для решения этой задачи, в последнее время, интерес исследователей вызывают методы радионавигационной хирургии с использованием радиофармпрепаратов, например, изотопа технеция-99 (mTc-99). Методика выявления сигнальных лимфатических узлов (ЛЮ) на сегодняшний день используется во многих направлениях онкологической практики. Рутинное применение mTc-99 при лечении рака молочной железы, рака щитовидной железы, меланомы и онкологических заболеваний органов женских половых органов позволяет выполнить корректное стади-

рование с выбором адекватной тактики лечения и улучшением отдаленных результатов [6–8].

Методика пока не прижилась в повседневной торакальной онкологии, однако исследования на данную тему проводятся и показывают хорошие результаты при разных способах введения и точках интереса [9, 10]. Анализ проведенных исследований показывает, что авторы используют разные методы введения, время экспозиции, дозировку препаратов, методики интраоперационной оценки. При систематизации и оптимизации процесса представляется возможным добиться лучших результатов с отображением реальной ценности метода. Итогом дальнейших исследований могут стать статистически достоверные данные, которые будут указывать на то, что пациентам с I клинической стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), которым интраоперационно было проведено срочное гистологическое исследование сигнальных лимфоузлов, и они оказались без метастатического поражения опухолевыми клетками, возможно выполнение меньшего объема лимфодиссекции.

Поиск литературы был проведен в сентябре 2022 — мае 2023 гг. с использованием медицинских баз данных: Medline, PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры.

Развитие радионавигационной хирургии в онкологии. Лучевая диагностика, началом которой считается появление и внедрение во врачебную практику рентгенографии (1895 г.), продолжает развиваться. Внедрение компьютерной томографии (КТ) в 1971–1972 гг., однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ-КТ), ПЭТ-КТ повышает качество диагностики и точность стадирования онкологических заболеваний. Однако эти методы стали доступны относительно недавно и имеют свои недостатки.

В то время, когда не существовало высокочувствительных лучевых методов визуализации, в целях определения вероятности поражения различных тканей злокачественными опухолевыми клетками, активно стало развиваться направление радионуклидных методов диагностики.

В 1949 г. впервые было опубликовано исследование по использованию радиоактивного фосфора в радионавигационной хирургии опухолей головного мозга [11]. Показанная эффективность метода в 80 % и многообещающие результаты, начиная с 70-х гг. XX в. способствовали увеличению интереса и активному развитию данной проблематики.

Уже в 1973 г. были опубликованы результаты использования ^{67}Ga -цитрата при скинтиграфии опухолей легких. Эффективность данной методики составила 90 % (62 из 70), а еще в 7 из 70 случаев результат был слабоположительным [12].

В ходе развития направления использовались различные радиотрекеры (Ga, P, I, F), которые помогали в диагностике онкологических заболеваний в виду их радиотропности к злокачественным клеткам.

Публикация Martti Vorne и соавт. (1982) [13] по изучению накопления глюкогептоната mTc-99 опухолями легких продемонстрировала эффективность в 88,5 % (23 из 26) случаев первичного РЛ, а также в 4 из 6 случаев оказались позитивными внутригрудные ЛУ при их метастатическом поражении. В исследовании Paul M. Passamon и соавт. [14] эффективность использования mTc-99 в детекции первичных форм РЛ, подвергшихся в последующем хирургическому лечению, составила 91 %.

В дальнейшем последовали работы по сравнению радиодетекции опухолей легкого при помощи mTc-99 и ^{201}Tl [15]. Согласно результатам, в семи из восемнадцати случаях (38,8 %) mTc-99 оказался эффективнее, показывая более быстрое выведение из нормальных тканей, что также является важным параметром для снижения лучевой нагрузки для пациента.

С течением времени, количество и разнообразие радиофармпрепаратов (РФП) значительно уменьшилось в пользу самых безопасных и эффективных. На сегодняшний день наиболее распространенными РФП являются ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, цитрат галлия (^{67}Ga) [16,17].

Развитие радионавигационной торакальной хирургии в XXI в. С развитием радионуклидной детекции и модернизацией оборудования, постепенно апробировались и внедрялись новые методики определения уровня гамма-излучения, как во время операции без стационарных методов лучевой диагностики, так и комбинируя методы.

Michael J. Liptay и соавт. в 2000 г. [19], а затем и в 2002 г. опубликовали научные статьи [20], в которых были отражены результаты исследования, проводимого с 1998 по 2001 гг. Согласно полученным данным, у 78 из 91 пациента (86 %) были выявлены сигнальные лимфатические узлы. Из 9 пациентов с метастатическим поражением сигнальных ЛУ, по данным патоморфологического послеоперационного исследования, 7 (77,8 %) были идентифицированы интраоперационно как пораженные с помощью определения повышенного гамма-излучения. Стоит отметить, что по результатам данного исследования, сигнальные ЛУ не всегда

оказываются ближайшими к первичному опухолевому новообразованию, а могут располагаться в средостении (22 %).

В исследовании Franca M.A. Melfi и соавт., опубликованном в 2002 г. [21], также были получены отличные результаты по интраоперационному использованию $mTc-99$, согласно которым в 25 из 26 клинических случаев (96,1 %) суммарно был выявлен 31 сигнальный лимфатический узел, 7 из них оказались метастатическими. 5 из 7 метастатических ЛУ были обнаружены интраоперационно как сигнальные и единственные, накапливающие $mTc-99$. 2 из 7 ЛУ оказались skip-метастатическими.

Также в 2002 г. был исследован метод бронхоскопического внутрипросветного введения $mTc-99$ [22] с дальнейшим интраоперационным определением гамма-излучения гамма-детектором. Препарат эндоскопически вводился в опухоль с внутрибронхиальным компонентом, либо был инъецирован в область карины. Средняя дозировка препарата была 80,2 MBq в объеме 1 мл (2 mCi, диапазон 78,3–82,6 MBq). Определение сигнального лимфоузла было эффективно в 19 из 20 случаях (95 %). В 37 % (7 из 19) случаев был обнаружен уникальный лимфоузел, который не был визуализирован через торакотомную рану. У 9 из 19 пациентов (47 %) были обнаружены пораженные метастатические ЛУ.

Kazuro Sugi и соавт. в 2003 г. опубликовали результаты своей научной работы [23], в которой в предоперационном режиме в условиях КТ-навигации проводили инъекцию 4 mCi коллоидного раствора $mTc-99$ объемом 2,0 мл в перитуморальную область. Полученные результаты оказались неоднозначными. Только в 39 из 62 (62,9 %) клинических случаев была отмечена миграция радиофармпрепарата в сигнальные ЛУ и определены пути лимфооттока. Один случай был ложноположительным, однако чувствительность составила 90 %, а точность — 100 %. Сигнальными ЛУ, согласно результатам исследования, чаще всего являлись ЛУ 12 групп (46,7 %) (11 группа — 18,3 %, 10 группа — 11,7 %, N2 коллектор — 16,7 %).

Повышенный интерес к данному научному направлению способствовал синтезу нового варианта $mTc-99$. Группа ученых из Южной Кореи во главе с Jae Min Jeong [24], смогла создать раствор $mTc-99$ -MSA (99mTc-labeled mannosylated human serum albumin). Этот препарат оказался на 97 % активнее и устойчивее своих конкурентов за счет добавления в раствор человеческого сывороточного альбумина.

H. Nomori и соавт. в 2004 г. опубликовали большую научную статью [25], согласно которой сигнальные ЛУ удалось обнаружить в 81 %

(84 из 104) случаев. 48 % из выявленных сигнальных ЛУ, являлись ЛУ средостения. Из 15 пациентов с лимфогенным поражением ЛУ корня легкого и средостения, у 13 удалось определить измененные ЛУ интраоперационно, с использованием $mTc-99$ и ручного гамма-детектера. В заключение автор заявляет, что у пациентов с клинической I стадией, у которых *ex vivo* определялись сигнальные ЛУ, *in vivo* при срочном гистологическом исследовании свежемороженых срезов не выявлялись опухолевые метастатические клетки, соответственно, допустимо у них выполнять редуцированный объем лимфодиссекции.

Witold Rzyman и соавт. в 2006 г. в своей публикации доложили об исследовании с участием 110 пациентов [26], которым проводилось хирургическое лечение по поводу первичного РЛ с интраоперационным определением сигнальных ЛУ. Всего использовалось 4 различных варианта нанокolloидов радиофармпрепарата, по результатам исследования, разницы между ними не выявилось. Чувствительность и высокая отрицательная прогностическая ценность составили 87 % и 93 % соответственно до проведения иммуногистохимического исследования. Отмечается снижение этих показателей до 74 % и 89 % после получения результатов гистологического исследования.

Научная работа Sungeun Kim'a в 2009 г. [27] показала хорошие результаты исследования с интраоперационным определением сигнальных ЛУ при хирургическом лечении клинической I стадии РЛ с использованием $mTc-99$ -MSA, о котором информация была представлена ранее. В исследование было включено 42 пациента. У 40 из 42 пациентов (95,2 %) были обнаружены сигнальные ЛУ, в среднем 2,3 ЛУ (1–5 ЛУ). У 10 из 40 пациентов были выявлены метастатически измененные ЛУ (25 %) (11 ЛУ), которые интраоперационно были определены как сигнальные. 3 из 11 ЛУ были skip-метастатическими. Ложноотрицательных результатов не было.

В исследовании Hyun Коо Kim и соавт., которое было опубликовано в 2012 г. [28], были получены результаты предоперационного и интраоперационного введения $mTc-99$ -MSA. Из 48 пациентов с предоперационным введением, у 46 были определены сигнальные ЛУ (95,8 %). Во второй группе в 97,1 % были обнаружены сигнальные ЛУ во время операции. Количество сигнальных ЛУ в среднем составило 2,1 в группе предоперационного введения радиофармпрепарата, 2,6 — в группе интраоперационного введения. Суммарное количество сигнальных ЛУ составило 95 и 85 соответственно. Из 95 сигнальных ЛУ пациентов группы предопераци-

Обобщенные сравнительные результаты сигнальных лимфатических узлов при раке легкого

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Используемый радиофармацевтический препарат, способ введения	Эффективность
Fumio Kinoshita et al.	1973	70	⁶⁷ Ga-CITRATE, внутривенно	90 % — положительный, еще 10 % — слабоположительный
Marttl Vorne et al.	1982	26	Tc-99m Glucoheptonate, внутривенно	23 из 26 (88,5 %)
Paul M. Passamonte et al.	1983	58	Technetium-99m Glucoheptonate, внутривенно	53 из 58 (91 %)
A S Arbab et al.	1998	18	mTc-99 Tetrofosmin и 201-Tl, внутривенно	mTc-99 на 38,8 % эффективнее 201-Tl
Michael J. Liptay et al.	2000, 2002	91	mTc-99, интраоперационно, перитуморально	78 из 91 (86 %)
Franca M.A. Melfi et al.	2002	26	mTc-99, трансторакально интратуморально	25 из 26 (96,1 %)
D. Lardinois et al.	2002	20	mTc-99, эндобронхиально	19 из 20 (95 %)
Kazuro Sugi et al.	2003	62	mTc-99, трансторакально интратуморально	39 из 62 (62,9 %)
Hiroaki Nomori et al.	2004	104	mTc-99, интраоперационно, перитуморально	84 из 104 (81 %)
Witold Rzyman et al.	2006	110	mTc-99, интраоперационно, перитуморально	87–100 %
Sungeun Kim et al.	2009	42	mTc-99-MSA, трансторакально интратуморально	40 из 42 (95,2 %)
Hyun Koo Kim et al.	2012	82	mTc-99-MSA предоперационно трансторакально и интраоперационно перитуморально	46 из 48 (95,8 %) — I группа 33 из 34 (97,1 %) — II группа
Yekta Altamur Karamustafaoglu et al.	2013	25	mTc-99, интраоперационно, перитуморально	23 из 25 (92 %)
Dimitris J. Apostolopoulos et al.	2014	61	mTc-99 внутривенно	94–100 %

онного введения РФП 56 (59 %) оказались ЛУ N1 коллектора, а 39 (41 %) — N2 коллектора. При интраоперационном введении процентное соотношение расположения сигнальных ЛУ N1 и N2 было идентичным с первой исследуемой группой. Суммарно в обеих группах у 17 пациентов было обнаружено метастатическое поражение ЛУ. Отмечено, что стоимость предоперационного введения препарата с последующим интраоперационным определением сигнальных ЛУ составила 55 826 рублей в пересчете по курсу ЦБ на 2012 г. за каждого пациента. Интраоперационное введение дополнительных затрат не требовало. Таким образом, интраоперационное введение не имеет недостатков в сравнении с предоперационным введением, имеет идентичную точность и специфичность, не требует дополнительного времени исследования, а также является наиболее экономичным вариантом исследования.

В очередном исследовании, опубликованном в 2013 г. в Journal of Thoracic Disease, были получены результаты обследования 25 пациентов с IA-IIIА стадией первичного НМРЛ [29]. У 23 из 25 пациентов (92 %) были обнаружены сигнальные ЛУ с помощью интраоперационного определения уровня гамма-излучения после перитуморального введения 0,25 mCi mTc-99. Чувствительность и специфичность метода составили 55 % и 86 % соответственно.

Также существует исследование, которое оценило клиническую значимость и эффективность метода сцинтиграфии с использованием mTc-99 депреотида [30]. Метод был использован у 61 пациента, которым планировалось проведение радикального хирургического лечения или медиастиноскопии по поводу НМРЛ. Чувствительность при исследовании N1 и N2/N3 групп составила 100 % и 94 %, специфичность — 43 % и 59 %, точность — 55 % и 67 % соответственно.

mTc-99 может быть использован и как радиотрекер для лоцирования новообразований легких менее 1 см, которые сложно было идентифицировать интраоперационно инструментально или пальпаторно. Во всех 23 случаях (100 %) локализация новообразований была определена верно.

В итоговой табл. 1 представлены обобщенные сравнительные результаты исследований, которые проводились по данному направлению. Большинство исследований (8 из 14) выполнено с интраоперационным интратуморальным исследованием. Учитывая имеющиеся данные, количество радиофармпрепарата достоверно не влияет на точность и качество исследования и даже минимальные вводимые дозы препарата показывают высокие результаты. Средняя эффективность метода составила 90,75 % (мин. 62,9 %, макс. 100 %).

Выводы

Основываясь на полученных данных из большого количества опубликованных научных источников, можно сделать вывод, что использование $mTc-99$ для определения сигнальных ЛУ, путей лимфотока, а также в качестве радиотрассера обладает достаточно высокой точностью и эффективностью. При сравнительном анализе радиофармпрепаратов, $mTc-99$ является самым точным, безопасным и распространенным радиофармпрепаратом. При оценке различных способов введения РФП, вариант интраоперационного перитуморального введения является самым доступным, удобным, экономически целесообразным, обладающим эффективностью, которая не уступает другим методам введения. Таким образом, исследование вариантов использования $mTc-99$ необходимо продолжить для подтверждения возможности рутинного использования РФП, а также с целью определения новых возможностей и опций данного метода, для достижения лучших показателей в лечении онкологических пациентов.

Конфликт интересов

Конфликтов интересов нет.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

All authors have contributed equally.

ЛИТЕРАТУРА

1. Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [Internet]. IARC [cited 2023 Oct 12]. Available from: <https://www.iarc.who.int/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>.
2. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2003;14(1) [Barchuk AS. Standards of treatment of non-small cell lung cancer. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2003;14(1) (In Russ.)].
3. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. JAMA. 2014;312(12):1227-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11488>.
4. Feng M, Yang X, Ma Q, et al. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. Medicine (Baltimore). 2017;96(42):e7415. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007415>.
5. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. Curr Radiopharm. 2020;13(3):195-203. <https://doi.org/10.2174/1874471013666191223153755>.
6. Криворотко П.В., Зернов К., Палтуев Р., и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии. 2017;63(2): 267-273 [Krivorotko PV, Zernov K, Paltuev R, et al. Sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: the experience of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2017;63(2):267-73 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-267-273>.
7. Stoffels I, Leyh J, Pöppel T, et al. Evaluation of a radioactive and fluorescent hybrid tracer for sentinel lymph node biopsy in head and neck malignancies: prospective randomized clinical trial to compare ICG-(99m)Tc-nanocolloid hybrid tracer versus (99m)Tc-nanocolloid. Eur J Nucl. Med Mol Imaging. 2015;(42)11: 1631-1638. <https://doi.org/10.1007/S00259-015-3093-7>.
8. Stoffels I, Jansen P, Petri M, et al. Assessment of nonradioactive multispectral optoacoustic tomographic imaging with conventional lymphoscintigraphic imaging for sentinel lymph node biopsy in melanoma. JAMA Netw Open. 2019;(2)8. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.9020>.
9. Paredes P, Suils J, Danús M, et al. Diagnosis and radio-guided surgery of lung nodules. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2020;(39)5:327-336. <https://doi.org/10.1016/J.REMN.2020.06.014>.
10. Nardini M, Bilancia R, Paul I, et al. 99mTechnetium and methylene blue guided pulmonary nodules resections: preliminary British experience. J Thorac Dis. 2018;(10)2:1015-1021. <https://doi.org/10.21037/JTD.2018.01.143>.
11. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. Ann Surg. 1949;130(4):643-51.
12. Kinoshita F, Ushio T, Maekawa A, et al. Scintiscanning of pulmonary diseases with ^{67}Ga -citrate. J Nucl Med. 1974;(15)4:227-233.
13. Vorne M, Sakki S, Järvi K, et al. Tc-99m Glucoheptonate in detection of lung tumors. J Nucl Med. 1982;(23)3:250-4.
14. Passamonte PM, Seger RM, Holmes RA, et al. Technetium-99m Glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. J Nucl Med. 1983;(24)11:997-1000.
15. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Detection of lung and chest tumours using ^{99m}Tc -tetrofosmin: comparison with ^{201}Tl . Nucl Med Commun. 1998;(19)7:657. <https://doi.org/10.1097/00006231-199807000-00007>.
16. DeMeester TR, Golomb HM, Kirchner P, et al. The role of gallium-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung. Ann Thorac Surg. 1979;(28)5:451-464. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)63155-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)63155-4).
17. Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD, et al. Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. Semin Nucl Med. 1980;(10)3:286-301. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(80\)80007-9](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(80)80007-9).
18. Yüksel M, Eziddin S, Ladwein E, et al. ^{111}In -pentetreotide and ^{123}I -MIBG for detection and resection of lymph node metastases of a carcinoid not visualized by CT, MRI or FDG-PET. Ann Nucl Med. 2005;(19)7:611-615. <https://doi.org/10.1007/BF02985056>.
19. Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ, et al. Intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2000;(70)2:384-389. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01643-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01643-X).

20. Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer improves detection of micrometastases. *J Clin Oncol.* 2002;(20)8:1984-1988. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.041>.
21. Melfi FMA, Chella A, Menconi GF, et al. Intraoperative radioguided sentinel lymph node biopsy in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;(23)2:214-220. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(02\)00763-7](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(02)00763-7).
22. Lardinois D, Brack T, Gaspert A, et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;(23)5:824-7. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00077-0](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00077-0).
23. Sugi K, Kaneda Y, Sudoh M, et al. Effect of radioisotope sentinel node mapping in patients with cT1 NO MO lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;(126)2:568-573. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00717-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00717-7).
24. Jeong JM, Hong MK, Kim YJ, et al. Development of 99mTc-neomannosyl human serum albumin (99mTc-MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. *Nucl Med Commun.* 2004;(25)12:1211-1217. <https://doi.org/10.1097/00006231-200412000-00010>.
25. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. In vivo identification of sentinel lymph nodes for clinical stage I non-small cell lung cancer for abbreviation of mediastinal lymph node dissection. *Lung Cancer.* 2004;(46)1:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.03.008>.
26. Rzyman W, Hagen OM, Dziadziuszko R, et al. Intraoperative, radio-guided sentinel lymph node mapping in 110 nonsmall cell lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;(82)1:237-242. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.01.094>.
27. Kim S, Kim HK, Kang DY, et al. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin, 99mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2010;(37)6:1450-1456. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.012>.
28. Kim HK, Kim S, Sung HK, et al. Comparison between pre-operative versus intraoperative injection of technetium-99 m neomannosyl human serum albumin for sentinel lymph node identification in early stage lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;(19)4:1343-1349. <https://doi.org/10.1245/S10434-011-2130-4>.
29. Karamustafaoglu YA, Yoruk Y, Yanik F, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;(5)3:317-320. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2013.06.01>.
30. Apostolopoulos DJ, Koletsis EN, Spyridonidis T, et al. Tc-99m depreotide SPECT/CT for lymph node staging of non-small-cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2014;(28)5:463-471. <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0839-4>.

Поступила в редакцию 02.09.2023

Прошла рецензирование 17.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Бадаев Кирилл Дмитриевич / Badaev Kirill Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-4450>.

Левченко Евгений Владимирович / Levchenko Evgeny Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>.

Левченко Никита Евгеньевич / Levchenko Nikita Evgenevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>.



*М.В. Макарова^{1,2,3}, М.В. Немцова^{1,4,5}, Д.А. Чекини³, Д.К. Черневский^{1,6}, Е.В. Косова¹,
 Е.Е. Баранова^{1,7}, О.В. Сагайдак¹, А.А. Криницына¹, М.С. Беленикин¹*

Возможности молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы

¹ООО «Эвоген», Москва

²ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

³ГК «Мать и дитя», Москва

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁶ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Н. Новгород

⁷ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

*M.V. Makarova^{1,2,3}, M.V. Nemtsova^{1,4,5}, D.A. Chekini³, D.K. Chernevskiy^{1,6}, E.V. Kosova¹,
 E.E. Baranova^{1,7}, O.V. Sagaydak¹, A.A. Krinitsyna¹, M.S. Belenikin¹*

Possibilities of Molecular Genetic Testing of Tumor Tissue for Personalized Breast Cancer Treatment

¹Evogen LLC, Moscow, the Russian Federation

²Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

³Mother and Child GC, Moscow, the Russian Federation

⁴Research Centre of Medical Genetics named after N.P. Bochkov, Moscow, the Russian Federation

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁶Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, the Russian Federation

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Сегодня результаты развития геномных технологий меняют подход к диагностике и лечению онкологических заболеваний. Так, клинические подходы к профилактике, диагностике и лечению рака молочной железы сместились в сторону использования молекулярно-генетической и иммуногистохимической информации.

Целью настоящего обзора является описание возможностей применения различных молекулярно-генетических исследований опухолевой ткани с целью повышения эффективности лечения рака молочной железы. В обзоре обсуждаются результаты применения современных молекулярных (The Cancer Genome Atlas) и иммуногистохимических (суррогатных) маркеров, обеспечивающих разделение РМЖ по молекулярным подтипам, приведены преимущества и недостатки такого разделения. Представлены основные характеристики современных экспрессионных прогностических тестов, обсуждается целесообразность и сложности применения высокопроизводительного секвенирования, в том числе расширенных мультигенных NGS-панелей в клинической практике. Обзор предназначен для ординаторов и аспирантов, врачей-генетиков и врачей-онкологов, использующих в своей работе результаты современных молекулярно-генетических тестов.

Ключевые слова: рак молочной железы; молекулярные опухолевые подтипы; экспрессионное тестирование; соматическое мутационное профилирование; гены-драйверы; таргетная терапия опухолей

Today, the modern genomic technologies are changing the approach to diagnostics and treatment of cancer. For example, clinical approaches to the prevention, diagnosis and treatment of breast cancer have shifted towards the use of molecular genetic and immunohistochemical testing.

The review aims to describe the possibilities of using various tumor tissue genetic testing to improve the efficacy of breast cancer treatment. The review discusses the results of application of modern molecular (The Cancer Genome Atlas) and immunohistochemical (surrogate) markers for breast cancer subtypes classification, the advantages and disadvantages of such separation are presented. The main characteristics of modern expression-based prognostic tests are presented, and the feasibility and difficulties of using next-generation sequencing, including extended multigene NGS panels in clinical practice are discussed. The review targets residents and postgraduates, geneticists and oncologists, who use the results of modern molecular genetic tests in their work.

Keywords: breast cancer; molecular subtypes of breast cancer; gene expression; somatic mutation profiling; driver genes; targeted therapy

Для цитирования: Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А., Черневский Д.К., Косова Е.В., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Криницына А.А., Беленикин М.С. Возможности молекулярно-генетического тестирования опухолевой ткани для персонализированного подхода в лечении рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):00–00. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1002-1013

For citation: Makarova MV, Nemtsova MV, Chekini DA, Chernevskiy DK, Kosova EV, Baranova EE, Sagaydak OV, Krinitsyna AA, Belenikin MS. Possibilities of molecular genetic testing of tumor tissue for personalized breast cancer treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1002–1013 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1002-1013

✉ Контакты: Макарова Мария Владимировна, makarova@evogenlab.ru

Введение

Начало XXI в. знаменуется зарождением эры геномики благодаря завершению проекта «Геном человека» в 2003 г. [1]. Результаты позволили выдвинуть новые гипотезы, меняющие общепринятые представления о природе различных заболеваний, в т. ч. онкологических. Доказано, что рак является заболеванием генома, которое связано с накоплением в опухоли соматических мутаций в онкогенах, генах-супрессорах или генах, сохраняющих стабильность генома [2, 3, 4]. В результате развития технологического прогресса с внедрением методов высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS) и использованием технологии микрочипов, улучшением компьютерного анализа полученных данных, развитием общедоступных международных компьютерных баз данных, вычислительных биологических методов появилась возможность перехода к персонализированной (прецизионной) медицине и, в частности, развитию персонализированной онкологии [5, 6].

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире. По оценкам за 2020 г., РМЖ диагностирован у 2,3 млн человек по всему миру. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2020 г. в мире насчитывалось 7,8 млн женщин, у которых за последние пять лет был диагностирован РМЖ [7]. По данным ВОЗ, в 2020 г. от РМЖ по всему миру умерло 685 тыс. женщин. Это онкологическое заболевание стало самым распространенным в мире, опередив рак легкого [8].

РМЖ является самым распространенным типом рака у женщин в России, лидируя по показателям заболеваемости и смертности среди женского населения [9].

За последние два десятилетия научные стратегии по профилактике, диагностике и лечению РМЖ радикально сместились с подходов, основанных на гистологии, на подходы, использующие молекулярно-генетическую и иммуногистохимическую информацию. В результате осуществления программы The Cancer Genome Atlas (TCGA) впервые появились охарактеризованные молекулярные подтипы основных видов рака — молочной железы (РМЖ), колоректаль-

ного (КРР), рака желудка, рака щитовидной железы и др. [10].

Известно, что опухолевый геном содержит многочисленные геномные aberrации и эпигенетические изменения, определяющие характеристики роста, инвазию и метастазирование, взаимодействие между опухолевыми клетками, а также взаимодействие опухолевых клеток с микроокружением [11]. Соматические мутации, определяемые в опухолевой ткани, были разделены на два типа. Мутации в генах-драйверах, которые являются ведущими в индукции роста и дифференцировки клеток, их появление дает опухолевым клеткам селективное преимущество. Мутации в генах-пассажирах, не связанные с получением новых опухолевых свойств [12]. Анализ соматических мутаций с выявлением драйверных вариантов позволил получить и использовать знания о поврежденных молекулярных патологических путях для разработки новых подходов направленной таргетной терапии [13].

Появление специфических терапевтических стратегий, таргетной терапии и иммунотерапии, обеспечивающих направленное воздействие на поврежденный молекулярный патологический путь, позволяет подобрать лечение с более высокой эффективностью и снижает риск побочных эффектов. Их использование значительно экономит время, ценное для пациента, по сравнению со стратегией подбора лекарственного препарата методом проб и ошибок. Такие современные стратегии улучшают эффективность лечения и качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) [13]. Сегодня успешное применение современных терапевтических подходов для лечения РМЖ является примером успеха, который стал возможен благодаря усовершенствованию и преобразованию знаний, полученных в рамках проекта «Геном человека».

Распределение РМЖ по молекулярным подтипам

Начиная с середины 90-х гг. XX в. появились технические возможности для размещения сотен и тысяч ДНК и РНК проб на микрочипах для гибридизации, что повлекло

за собой развитие генотипирования при мультифакторных и онкологических заболеваниях, а также создание экспрессионных «портретов» опухолевой ткани с использованием экспрессионных микрочипов (expression arrays) [14, 15, 16, 17, 18].

Молекулярно-генетическое исследование опухолевых образцов, клиническое течение которых было тщательно прослежено, позволило группе исследователей сделать первые шаги к созданию молекулярной классификации РМЖ, впервые опубликованной в 2000 г. [14]. Определение паттернов экспрессии генов выполнили на 65 хирургических образцах опухолевой ткани молочной железы, используя ДНК микрочипы высокой плотности, представляющие исследование экспрессии 8 102 генов человека. В результате впервые были идентифицированы наборы совместно экспрессируемых генов, для которых изменение экспрессии связано со специфическими клиническими и биологическими особенностями опухолевого роста. Опухоли были разделены на подтипы в зависимости от паттернов экспрессии этих генов. Результаты оказались воспроизводимыми: повторение молекулярно-генетических исследований в других странах и на различных выборках больных подтвердило, что полученные молекулярные подтипы являются характерными для РМЖ, не зависят от расы, возраста, стадии процесса, но коррелируют с экспрессией рецепторов стероидных гормонов и эпидермального фактора роста типа 2 (HER2), а также с выживаемостью больных [14].

В 2003 г. Lucito и соавт. разработали анализ ROMA (Representational oligonucleotide microarray analysis), позволяющий выявлять области генома с измененным числом копий определенных хромосомных локусов (делеции, амплификации), которые связаны с опухолевым процессом [19]. В 2006 г. J. Hicks и соавт. сообщили о проведении исследования 243 образцов опухоли молочной железы методом ROMA. В нем показана связь копийности и перестроек определенных хромосомных локусов с эффективностью проведения гормональной и химиотерапии у пациенток с операбельным РМЖ и потенциально благоприятным прогнозом. В исследовании была прослежена связь между перестройками онкогенов (*ERBB2*, *CCND1*, *MYC*) и генов-супрессоров (*CDKN2A*, *TP53*) в опухолевой ткани и прогрессированием заболевания [20].

G. Ciriello и соавт. в 2013 г. предположили, что развитие и течение РМЖ характеризуется не только мутациями в онкогенах, таких как *PIK3CA* и генах опухолевых супрессоров, таких как *PTEN* и *T53*, но и вариациями числа копий (copy number variation, CNV): амплификациями и делециями определенных локусов и/или пере-

стройками хромосомных областей. Если CNV затрагивают области расположения онкогенов и генов-супрессоров, это влияет на течение и исход заболевания [21].

В 2012 г. в Cancer Genome Atlas проанализировали первичный опухолевый материал, полученный от 825 пациенток с РМЖ, используя платформы для полногеномных исследований: копийности хромосомных локусов, метилирования ДНК, полноэкзомного секвенирования для идентификации мутационного профиля, экспрессии информационной РНК, микроРНК и белков. Была проведена фундаментальная работа, позволяющая комплексно оценить молекулярно-генетические изменения опухолевого генома при РМЖ, и на основе этих изменений сформировать примерный классификатор различных подтипов. Способность интегрировать информацию между платформами позволила получить ключевые представления о совокупности молекулярно-генетических характеристик и подтвердила существование четырех основных подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и базальноподобный. Комплексный анализ выявил специфические сигнальные пути, доминирующие в каждом молекулярном подтипе, характерный профиль соматических мутаций, наиболее часто встречающиеся структурные перестройки и специфическую экспрессию ряда генов [22]. Было показано, что люминальные типы А и В часто представлены ER/PR-позитивными (рецепторы эстрогена и прогестерона) опухолями, по сравнению с базальноподобным и HER2-обогащенным подтипом. Базальноподобный подтип представлен опухолями тройного негативного типа (ER-, PR-, HER2-), а гиперэкспрессия HER2 чаще всего встречается при HER2-обогащенном подтипе. Исследования активности трех патогенных путей TP53 pathway, PIK3CA/PTEN pathway и RB1 pathway, показали, что мутации *TP53* чаще встречаются при базальноподобном и HER2-обогащенном подтипах. Мутации *PIK3CA* распространены при люминальных типах А и В, а также при HER2-обогащенном подтипе. Амплификация циклина D1, как и мутации и делеции гена *RB1*, редко выявляется при базальноподобном типе, что связано с инактивацией патологического пути RB1 в этом типе опухолей. При полноэкзомном профилировании соматических мутаций удалось показать, что мутированные гены представлены большим разнообразием при люминальных А и В подтипах, чем при базальноподобных и HER2-обогащенных подтипах. Общая частота мутаций была самой низкой в опухолях люминального А подтипа и самой высокой — в опухолях базальноподобного и HER2-обогащенного подтипов. В опухо-

Таблица 1. Основные молекулярные подтипы РМЖ и их характеристика

Молекулярная характеристика	Люминальный А	Люминальный В	Базальноподобный	HER2-обогащенный
ER+	часто	часто	редко	встречается
HER2+	редко	встречается	редко	часто
TP53 pathway Мутации <i>TP53</i> Экспрессия <i>MDM2</i>	редко редко	встречается встречается	часто редко	часто встречается
PIK3CA/PTEN pathway Мутации <i>PIK3CA</i> Мутации/делеции <i>PTEN</i>	часто редко	встречается встречается	редко часто	часто встречается
RB1 pathway Амплификация <i>Cyclin D1</i> Экспрессия <i>CDKN2C/A</i> Экспрессия <i>RB1</i>	встречается низкая высокая	часто — —	редко высокая низкая/мутации/ делеции	встречается — —
Высокая экспрессия mRNA	гены эстрогенового кластера;	гены эстрогенового кластера;	гены, связанные с базальным типом	гены, связанные с экспрессией HER2
Пролиферация	низкая	высокая	высокая	высокая
Копийность	диплоидны геномно-стабильны 1q, 8q, 8p11 (+) 8p, 16q (-) амплификация 11q13.3	часто анеуплоидия есть фокусы амплификации 1q, 8q, 8p11 (+) 8p, 16q (-) амплификация 11q13.3	часто анеуплоидия высокая геномная нестабильность 1q, 10p (+); <i>MYC</i> (+) 8p, 5q (-)	часто анеуплоидия; высокая геномная нестабильность 1q, 8q (+) 8p (-) Амплификация <i>ERBB2</i>
Мутации ДНК	<i>TP53</i> редко <i>PIK3CA</i> ; <i>GATA3</i> ; <i>MAP3K1</i>	<i>TP53</i> встречаются <i>PIK3CA</i> ; <i>MAP3K1</i> редко	<i>TP53</i> часто <i>PIK3CA</i> редко	<i>TP53</i> часто <i>PIK3CA</i> ; <i>PIK3R1</i>
Метилирование ДНК	—	гиперметилирование определенных генов	гипометилирование	—
Экспрессия белков	высокая экспрессия белков эстрогенового сигналинга; высокая экспрессия <i>MYC</i>	отсутствие экспрессии белков эстрогенового сигналинга; высокая экспрессия <i>FOXM1</i> и <i>MYC</i>	высокая экспрессия белков репарации ДНК; отсутствие экспрессии <i>PTEN</i> и <i>INPP4B</i>	высокая белковая и фосфопротеиновая экс- прессия <i>EGFR</i> и <i>HER2</i>

лях люминального А подтипа наиболее частыми мутациями являются *PIK3CA* (45 %), *MAP3K1*, *GATA3*, *TP53*, *CDH1* и *MAP2K4*. При люминальном В подтипе наиболее частыми были мутации в *TP53* и *PIK3CA*. При базальноподобном подтипе мутации *TP53* встречались в 80 % случаев, тогда как мутации *PIK3CA* практически отсутствовали. При HER2-обогащенном подтипе, который имеет повышенную частоту амплификации HER2 (80 %), также определена высокая частота мутаций *TP53* (72 %) и *PIK3CA* (39 %) и более низкая частота мутаций других генов, включая *PIK3R1*. В рамках проекта проводилось исследование экспрессии mRNA различными методами, и проведен кластерный анализ, позволяющий определить экспрессию генов, характерных для каждого подтипа. Кроме того, оценена экспрессия специфических микроРНК и проведена ассоциация экспрессии пяти определенных кластеров микроРНК с предполагаемыми молекулярными подтипами. Выполнено профилирование метилирования ДНК опухолей всех подтипов РМЖ. Люминальный В подтип продемонстрировал гиперметилированный фенотип опухоли, а базально-подобный тип имел самую низкую частоту метилирования ДНК опухолевых клеток [22].

Основные молекулярные характеристики подтипов РМЖ, полученные в работе The Cancer Genome Atlas Network [22], представлены в табл. 1.

Необходимость трансляции сложных комплексных данных о молекулярных подтипах РМЖ в клиническую практику привела к разработке системы суррогатных маркеров, определяемых с помощью иммуногистохимического анализа опухолевой ткани (ИГХ). В качестве суррогатных маркеров использовали экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона (ER, PR), HER2, а также маркер пролиферативной активности Ki-67, который позволяет различать люминальные подтипы А и В [23]. Люминальный А подтип имеет экспрессию ER и/или PR и уровень Ki-67 < 14 %, люминальный В подтип характеризуется экспрессией ER и/или PR и уровнем Ki-67 ≥ 14 %. При HER2-позитивном подтипе показано отсутствие экспрессии ER и PR и наличие гиперэкспрессии HER2. Базальноподобный подтип демонстрирует отсутствие экспрессии ER, PR и HER-2, впоследствии он получил название «тройной негативный подтип» [24].

Такое разделение по 4 молекулярным подтипам является условным и упрощенным,

поскольку каждый подтип достаточно гетероген и неоднороден, демонстрирует различный прогноз и дифференциальный ответ на лечение у пациентов. Сегодня разделение по подтипам выполняется с помощью ИГХ, но разрабатываются и совершенствуются тесты для более детального определения клинических характеристик и стратегий лечения пациентов РМЖ внутри основного молекулярного подтипа.

Группа экспертов из С.-Галлена предложила использовать степень злокачественности и экспрессию Ki-67 в качестве факторов, с помощью которых можно разделить люминальные подтипы А и В. Это имеет важное прогностическое значение, в частности люминальный тип А имеет более благоприятный прогноз [25].

Тройной негативный подтип (базальноподобный) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона и рецептора HER2, а также высокой агрессивностью и менее благоприятным прогнозом. Определенный интерес представляет группа больных, имеющих РМЖ тройного негативного подтипа с метастазами в головной мозг. В этой группе использование дополнительных биологических маркеров (CK5/6, HER1, c-KIT) позволяет дифференцировать базальноподобный тип от небазальноподобного, но их клиническая значимость неоднозначна [26]. Опухоли внутри тройного негативного подтипа проявляют значительную степень гетерогенности. Lehmann и соавт. предложили свою классификацию тройного негативного РМЖ и разделили его на 4 устойчивых подтипа: BL1 (базальноподобный 1), BL2 (базальноподобный 2), MES (мезенхимальный) и LAR (люминальный андрогенный), каждый из которых имеет свои отличительные клинико-патологические признаки. Так, BL1, который является самой большой группой, составляя до 35 % случаев, демонстрирует лучший ответ на неоадьювантную химиотерапию, и имеет лучшую общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с BL2. Подтип MES характеризуется отсутствием лимфоцитарных инфильтратов и небольшим уровнем метастазирования в лимфатические узлы, но высоким метастазированием в легкие. Дольковая карцинома принадлежит к подтипу LAR, который имеет более низкую гистологическую степень злокачественности (G), характеризуется частыми метастазами в лимфатические узлы и кости и демонстрирует транскрипцию гормональных рецепторов (ER и AR). Такая дополнительная система позволяет классифицировать до 98 % опухолей тройного негативного типа РМЖ [27].

HER2-позитивный подтип РМЖ является самой гомогенной группой с точки зрения молекулярных изменений и диагностируется с помо-

щью ИГХ, выявляющей гиперэкспрессию белка HER2. Большинство опухолей имеют высокую степень злокачественности и ведут себя агрессивно. Опухоли чувствительны к традиционной химиотерапии и хорошо реагируют на гуманизированное моноклональное антитело трастузумаб (герцептин), с полным патологическим ответом в 23–40 % случаев, увеличивая его до 58 % в некоторых исследованиях [28]. Но даже внутри подтипа существует небольшая часть опухолей нечувствительная к герцептину. С помощью молекулярных исследований идентифицированы маркеры резистентности, к которым относятся потеря *PTEN* при активации пути PIK3CK, экспрессия HER2Delta16, p95HER2 с потерей сайта связывания герцептина, гиперэкспрессия IGF-1R, и MUC4 и т. д. [29]. Подобные находки подтверждают гетерогенность и условность разделения РМЖ по основным подтипам, позволяя выявлять пациентов с редкими, но уникальными подтипами РМЖ.

Использование суррогатных маркеров позволило не только разделить опухоли по молекулярным подтипам, но и предложить для каждого подтипа определенные методы лечения [30]. Для лечения гормонально позитивных опухолей в дополнение к хирургическому лечению — гормональную терапию, а для лечения HER2-позитивных опухолей — препараты, направленные на блокирование рецептора HER2 (трастузумаб, пертузумаб и др.). В настоящее время список таргетных препаратов, направленных на лечение РМЖ, существенно расширяется за счет лекарственных средств, направленных на разные этапы канцерогенеза. В современной клинической практике для лечения РМЖ используют препараты, блокирующие репарацию одноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК (PARP-ингибиторы) или препараты, активирующие собственный иммунитет, направленный на уничтожение опухолевых клеток, которые получили название «ингибиторы контрольных точек» (ИКТ) иммунного ответа.

Системы экспрессионных маркеров для классификации и прогноза РМЖ

При использовании экспрессионных микрочипов впервые удалось выявить гены, экспрессия которых характеризует опухоли с различными клиническими параметрами. Формирование таких генных паттернов получило название экспрессионной сигнатуры или генетической подписи. Паттерны генной экспрессии позволяют не только определить опухолевый подтип, но и дать информацию о характере течения заболевания у пациента и получить долгосрочный прогноз. Сегодня молекулярный подтип и кли-

нический прогноз РМЖ у пациентов можно оценить, выполнив один из нескольких доступных геномных тестов.

Тест Oncotype DX позволяет анализировать экспрессию панели из 21 гена, 16 генов, связанных с пролиферацией, инвазией опухоли, экспрессией гормональных рецепторов и HER2 и 5 референсных генов, для оценки индивидуального риска рецидива у пациенток с диагнозом РМЖ на ранней стадии, ER+ и HER2-. Этот тест позволяет планировать индивидуальный подход к лечению, предоставляя информацию о преимуществах химиотерапии у пациенток, а также прогнозировать появление рецидива. Результаты теста позволяют оценить преимущества от использования химиотерапии у пациентов с высоким риском рецидива. При использовании теста у 6 711 пациенток с пограничным результатом при оценке рецидива было показано, что использование гормональной терапии или химиотерапии вместе с гормональной терапией имеет одинаковую эффективность, хотя для некоторых женщин в возрасте 50 лет и моложе сообщалось о преимуществах химиотерапии [31].

По результатам проведенного клинического исследования из 10 253 женщин, включенных в исследование, 1 626 женщин (15,9 %) с низким показателем рецидива получали только эндокринную терапию, исключая химиотерапию. Через 5 лет в этой выборке показатель безрецидивной выживаемости составил 93,8 %, показатель отсутствия отдаленных рецидивов РМЖ — 99,3 %, а показатель общей выживаемости — 98,0 %, что подтверждает высокую прогностическую ценность использования теста Oncotype DX [31].

Еще одним мультигенным прогностическим тестом является MammaPrint, который оценивает профиль экспрессии 70 генов и является первым успешно разработанным прогностическим тестом [32, 33]. Он предназначен для прогнозирования риска рецидива/метастазирования в течение 5–10 лет после операции у пациентов с I или II стадией РМЖ, ER+ /ER- и HER2- и размером опухоли менее 5 см, имеющим не более 3 пораженных лимфатических узлов. Этот анализ классифицирует РМЖ на опухоли с низким и высоким риском отдаленного рецидива и выявляет пациентов, которые могут отказаться от химиотерапии без увеличения риска рецидивирования. Исследование MINDACT показало, что пациенты с опухолями низкого риска согласно тесту MammaPrint, которые не получали адъювантную химиотерапию, имели 95,1 % 5-летнюю выживаемость без отдаленных метастазов несмотря на то, что все эти пациенты были клинически отнесены к группе высокого риска [34]. Также показано, что в случаях рас-

хождения клинико-патологических параметров с результатами MammaPrint, ориентироваться следует на экспрессионный тест, т. к. он дает более точный прогноз [32, 33]. Результаты рандомизированного исследования EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT показали лучшую эффективность оценки молекулярного подтипа РМЖ с использованием MammaPrint по сравнению с ИГХ. На основании молекулярного исследования 54 % пациентов с люминальным В подтипом, установленным по результатам ИГХ, были переклассифицированы в люминальный А подтип с аналогичными результатами лечения. Показано, что использование молекулярного типирования с помощью MammaPrint позволяет более точно выявить группу пациентов с низким риском рецидива по сравнению с оценкой с помощью ИГХ и Ki-67 в частности [35].

Тест Breast Cancer Index анализирует экспрессию 11 генов, гормонзависимого сигнального пути и клеточной пролиферации, чтобы предсказать вероятность позднего рецидива (5–10 лет после постановки диагноза) для пациентов РМЖ ранней стадии HR+, а также оценить преимущества использования расширенной гормональной терапии [36].

РАМ-50 представляет собой анализ на основе количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Он анализирует экспрессию 50 генов в опухолевом материале, позволяет оценить вероятность метастазирования ER-позитивных и HER2-негативных типов РМЖ. Тест разработан для прогнозирования риска отдаленных метастазов опухоли после 5 лет стандартной послеоперационной гормональной терапии и оценки преимуществ гормональной терапии в течение более 5 лет. Дополнительное включение известных клинических и патологических факторов значительно повышает его прогностическую ценность [37]. Результат теста РАМ-50 также позволяет выявить группу пациентов, для дополнительного лечения которых можно использовать таксаны [38]. Недавно сообщалось, что он является независимым прогностическим фактором долгосрочной выживаемости при РМЖ, независимо от менопаузального статуса [39]. По сравнению с Oncotype DX, при использовании РАМ50 меньше пациентов попадает в промежуточную группу («серую зону»), что обеспечивает лучшую стратификацию риска [40].

Тест EndoPredict анализирует активность 12 генов в клетках РМЖ у пациентов с ранней стадией, ER+ и HER2- РМЖ с наличием до 3 положительных лимфатических узлов. Тест предназначен для прогнозирования риска отдаленных метастазов в течение 10 лет после постановки диагноза, результаты представлены в виде оценки риска, от низкого до высокого. В сочетании с

другой клинической информацией — степенью злокачественности опухоли, степенью экспрессии ER и возрастом пациента прогнозируется эффективность использования химиотерапии [41].

Использование мультигенных экспрессионных панелей для классификации по подтипам, прогнозировании клинического ответа и выявлении группы женщин, для которых допустим вариант лечения без химиотерапии, имеет значительные преимущества по сравнению с использованием традиционных ИГХ маркеров и клинических факторов прогноза [42].

Недавно в России разработана отечественная мультигенная панель на основе количественной ПЦР для анализа профиля экспрессии 24 генов (21 функциональный и 3 контрольных) в опухолевом образце [43]. Глобал Индекс РМЖ — первый в России молекулярный диагностический экспрессионный тест, который предназначен для оценки риска рецидива в течение 10 лет, а также решения вопроса о необходимости назначения адъювантной химиотерапии [44]. Сегодня Глобал Индекс РМЖ является единственным заре-

гистрированным в РФ тестом для оценки риска рецидива при РМЖ: РУ № РЗН2019/8152 от 27 февраля 2019 г. Проводится клиническая апробация теста.

Сравнительные характеристики различных экспрессионных тестов представлены в табл. 2.

Таким образом, молекулярные достижения последних лет привели к созданию новых подходов к диагностике, прогнозированию и лечению РМЖ. Клиническая значимость MammaPrint, Oncotype Dx и Prosigna изучалась в рандомизированных клинических исследованиях MINDACT, TAILOR-x, Rx-PONDER и OPTIMA фазы III соответственно. И хотя эти клинические исследования различались по дизайну, критериям включения и конечным результатам, они предоставили доказательность высокого уровня в поддержку использования мультигенных панелей в клинической практике [45].

Молекулярное экспрессионное профилирование является перспективным диагностическим подходом, который позволяет обеспечить объективную классификацию РМЖ, и предложить

Таблица 2. Сравнительные характеристики экспрессионных тестов

Название теста	Oncotype DX	MammaPrint	Breast Cancer Index	PAM50	EndoPredict	Глобал Индекс РМЖ
Количество генов	21	70	11	50	12	24
Метод	RT-PCR (РВ-ПЦР)	ДНК-микрочип	RT-PCR (РВ-ПЦР)	ДНК-микрочип	RT-PCR (РВ-ПЦР)	RT-PCR (РВ-ПЦР)
Показания	ранний РМЖ, ER+/HER2-, поражено 0-3 лимфоузлов (постменопауза), без поражения лимфоузлов (пременопауза) после хирургического лечения	ранний РМЖ, ER и PR +/-, поражено 0-3 лимфоузлов, после хирургического лечения	ранний РМЖ, ER и PR +/- HER2-, поражено 0-3 лимфоузлов, после 4-5 лет гормонотерапии	пациентки в постменопаузе, ранний РМЖ, после хирургического лечения	ранний РМЖ, ER+/HER2-, после хирургического лечения	ранний РМЖ, ER+/HER2-, поражено 0-1 лимфоузлов, после хирургического лечения
Оценка риска рецидива в течение 5 лет	-	-	-	да	да	-
Оценка риска рецидива в течение 5-10 лет	да	да	да	-	-	да
Оценка риска позднего рецидива до 15 лет	-	-	-	-	да	-
Эффективность химиотерапии	да	да	-	-	да	да
Эффективность гормонотерапии	-	-	да	да	-	да
Стратификация риска	возраст < 50 лет: низкий/средний/высокий риск; возраст > 50 лет: низкий/высокий риск	низкий/высокий риск	низкий/высокий риск (нет/да)	наличие метастазов в лимфоузлы: низкий/средний/высокий риск; отсутствие метастазов в лимфоузлы: низкий/высокий риск	низкий/высокий риск	низкий/средний/высокий риск

более эффективное по времени и затратам обследование и лечение пациентов. Молекулярно-диагностические методы профилирования с использованием микрочипов или ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (RT-PCR), разработанные для классификации разных опухолевых типов, сегодня активно применяются в клинической практике.

Соматическое мутационное профилирование РМЖ

Исследование соматических мутаций или соматическое мутационное профилирование является одним из основных направлений исследования в современной персонализированной онкологии. Исследование основных драйверных мутаций в опухоли необходимо для подбора эффективной лекарственной терапии, а также формирования показаний для выявления герминальных мутаций при подозрении на наследственные опухолевые синдромы (НОС).

В настоящее время большое распространение для исследования соматических мутаций получил метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS), который позволяет одновременно генерировать множество коротких прочтений последовательности ДНК и анализировать до нескольких сотен генов за один прогон [46]. С помощью NGS можно выполнять секвенирование протяженных генов с большим числом экзонов, или выполнять сложные масштабные исследования, такие как секвенирование полного экзона и генома человека [47].

NGS является эффективной технологией для анализа соматических мутаций ДНК. При частоте мутантного аллеля более 1 % метод позволяет обнаружить точечные мутации, небольшие делеции и инсерции, а также известные типы слияний генов. К ограничениям метода относится выявление экспансии тринуклеотидных повторов, сбалансированных транслокаций и инверсий, делеций и инсерций протяженных областей генома, а также затруднен поиск изменений в генах, имеющих близкородственные псевдогены.

Технология NGS оперирует большими массивами цифровых данных, использование которых в персонализированной онкологии требует высокопроизводительных вычислительных систем и совершенствования вычислительных алгоритмов. Это создало предпосылки к активному развитию геномики и биоинформатики [46]. Биоинформатический анализ результатов NGS, включающий сопоставление полученных данных с референсными последовательностями, прогнозирование функционального значения генетических изменений и формирование из полученной информации клинического заключения,

в настоящее время является неотъемлемым этапом обработки данных в персонализированной онкологии [48].

В настоящее время для соматического профилирования используются таргетные генные панели как коммерческого производства, так и собственного дизайна. Таргетное секвенирование ключевых генов в опухолевом образце пациентов является одним из наиболее эффективных способов прогнозирования заболевания и определения стратегии лечения. Число генов, потенциально связанных с канцерогенезом, оценивается в примерно 500, включая гены-драйверы опухолей, поэтому обычные таргетные панели для практического использования, как правило, включают от 100 до 200 онкоассоциированных генов в зависимости от решаемых задач [49]. Одной из задач, которые решает использование таргетных NGS-панелей, является выявление изменений опухолевого генома, для подбора наиболее эффективных таргетных препаратов, или мутаций, связанных с резистентностью к лечению. В мире разработано множество комплексных генных NGS-панелей, некоторые из которых одобрены FDA для поиска мишеней таргетной терапии. Так, для РМЖ широко используются тесты для определения мутаций в гене *PIK3CA*, которые обуславливают чувствительность к лечению PI3K-ингибиторами (алпелисиб). А для определения герминальных мутаций у пациентов с НОС, и для определения чувствительности к препаратам, вызывающим двухцепочечные разрывы ДНК (цисплатин и другие цитостатические препараты), а также PARP-ингибиторам используют тесты для определения мутаций в генах *BRCA1/2* [50].

Современные таргетные NGS-панели позволяют определять не только мутации генов-драйверов, но и повышенную частоту соматических мутаций, наличие гипермутантного фенотипа опухоли, что является многообещающим биомаркером для применения некоторых лекарств, например, ингибиторов иммунных контрольных точек.

Микросателлитная нестабильность (MSI) является маркером нарушения репарации неспаренных оснований и связана с дефектами в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*. MSI часто определяется в колоректальных опухолях и раке эндометрия при синдроме Линча, но редко представлена при РМЖ, не более 1–2 % [51].

В настоящее время высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) является новым предиктивным и прогностическим биомаркером ответа на иммунотерапию при раке. Хотя клиническое тестирование на MSI обычно проводится с помощью традиционной ПЦР или ИГХ, разработаны подходы на основе NGS, которые имеют значительные преимущества

по сравнению с традиционными анализами [52]. NGS может одновременно тестировать тысячи микросателлитных локусов по сравнению с 5–7 локусами, которые обнаруживаются с помощью ПЦР. MSIPlus [53] и ColoSeq [54] — примеры NGS-панелей для обнаружения MSI. MSIPlus — это тест, оптимизированный для колоректального рака, который оценивает 16 микросателлитных локусов, а также мутации в онкогенах (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*). ColoSeq — это альтернативная NGS-панель, предназначенная для выявления мутаций, делеций или сложных структурных перестроек в 7 генах репарации ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *APC* и *MUTYH*), которые могут привести к MSI.

Разработаны несколько комплексных мультигенных NGS-тестов, которые используются как для соматического профилирования, так и для определения MSI. Расширенные NGS-панели BGI-SENTISTM Cancer + Discovery Panel и FoundationOne®CDx предусматривают анализ нескольких сотен онкоассоциированных генов, включая однонуклеотидные замены, инсерции и делеции, а также CNV определенных локусов. Причем FoundationOne позволяет анализировать нарушения в 324 генах, а BGI-SENTISTM Cancer + Discovery Panel — в 688 генах. Использование этих тестов позволяет одновременно оценить уровень микросателлитной нестабильности и мутационной нагрузки в опухолевой ДНК и подобрать наиболее эффективный для лечения препарат [55]. Полученные данные помогают врачам в подборе лечения определенными таргетными препаратами, которые используют в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. BGI-SENTISTM Cancer + Discovery Panel вместе с анализом соматических вариантов дополнительно позволяет определять герминальные варианты, ассоциированные с наследственными онкологическими заболеваниями, в ДНК, полученной из лимфоцитов периферической крови.

Использование мультигенных NGS-панелей в клинической практике повышает эффективность лечения пациентов с различными типами ЗНО, определяя их индивидуальную чувствительность к современным противоопухолевым таргетным препаратам и иммунотерапии [56, 57, 58, 59, 60].

Несмотря на очевидные преимущества высокопроизводительного секвенирования, остается много нерешенных вопросов. Одной из основных проблем NGS является высокая стоимость тестирования. Другой важной проблемой персонализированной медицины на основе NGS является отсутствие лечения для всех пациентов, направленных на молекулярное тестирование: количество мутаций, связанных с конкретным доступным лечением, в настоящее время ограничено.

Основной задачей после проведения NGS тестирования является интерпретация данных и выбор наиболее подходящего терапевтического агента. Для этого необходимо проанализировать выявленные изменения в генах в соответствии с клинической информацией. В настоящее время существуют большие общедоступные геномные базы данных, однако объем геномных данных, связанных с клиническими результатами лечения, пока недостаточен. Кроме того, эффективность используемого препарата может различаться в зависимости от локализации и типа генных изменений, а клиническая интерпретация выявленных вариантов может быть затруднительна. Изначально мутации могут иметь неизвестную клиническую значимость, или, в зависимости от накопления информации, они могут быть реклассифицированы. Эффективность лекарственного препарата может также различаться в зависимости от органа, в котором возникает или в который метастазирует опухоль. Таким образом, необходимо накопление общедоступных данных о клинических результатах применения таргетной терапии с учетом геномных изменений и локализации опухоли и совершенствование биоинформатической обработки для развития прецизионной онкологии.

Заключение

Последние несколько лет молекулярно-генетические исследования на основе технологии высокопроизводительного секвенирования и экспрессионные прогностические тесты активно внедряются в клиническую практику, проводится поиск новых маркеров эффективности проводимой терапии и развития резистентности к определенным препаратам. Сложность процесса канцерогенеза подразумевает его непрерывное изучение мультидисциплинарной командой профессионалов.

Появление новых молекулярно-генетических исследований, в свою очередь, может приводить и к возникновению сложностей с их применением в клинической практике: высокая стоимость тестирования, необходимость обоснования направления пациента на дополнительное исследование, которое не является стандартным согласно действующим клиническим рекомендациям, возможные затруднения в интерпретации результатов и принятии клинических решений на их основе. В связи с этим следует отметить, что любое расширенное коммерческое тестирование не заменяет стандартного обследования и должно рассматриваться как дополнение к ранее проведенным генетическим исследованиям при наличии потенциальной пользы для пациента.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Макарова М.В. — обоснование концепции обзора, разработка дизайна, сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи;

Немцова М.В. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи, отслеживание целостности всех частей рукописи;

Чекини Д.А. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи;

Черневский Д.К. — сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи;

Косова Е.В. — оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи, отслеживание целостности всех частей рукописи;

Баранова Е.Е. — редактирование и переработка рукописи;

Сагайдак О.В. — редактирование и переработка рукописи;

Криницына А.А. — редактирование и переработка рукописи, консультация по определенным вопросам;

Беленикин М.С. — редактирование и переработка рукописи, консультация по определенным вопросам, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions

Makarova M.V. provided rationale for the concept of review, developed the design, collected, analysed and synthesised the data, performed drafting, editing and revision of the manuscript;

Nemtsova M.V. collected, analysed and synthesised literature data, developed design of the manuscript, performed editing and revision the manuscript, ensured the integrity of all parts of the manuscript;

Chekini J.A. collected, analysed and synthesised literature data, developed design of the manuscript, performed editing and revision the manuscript;

Chernevskiy D.K. collected, analysed and synthesised literature data, participated in drafting, editing and revision of the manuscript;

Kosova E.V. participated in drafting, editing and revision of the manuscript, ensured the integrity of all parts of the manuscript;

Baranova E.E. participated in editing and revision of the manuscript;

Sagaydak O.V. participated in editing and revision of the manuscript;

Krinitsyna A.A. participated in editing and revision of the manuscript, provided consultation on certain issues;

Belenikin M.S. participated in editing and revision of the manuscript, provided consultation on certain issues, finalized the article for publication.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>.
2. Collins F. Cancer: a disease of the genome. *Cancer Res*. 2007;67(9_Supplement):PL01-01.
3. Bader JS. The Panorama of cancer genetics. *Cancer Res*. 2021;81(10):2586-2587. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0885>.
4. Johnson TM. Perspective on precision medicine in oncology. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):988-989. <https://doi.org/10.1002/phar.1975>.
5. Li MM, Drilon A, Laetsch TW. Editorial. *Cancer Genet*. 2022;266-267:37-38. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2022.06.002>.
6. Napoli GC, Chau CH, Figg WD. Single whole genome sequencing analysis blazes the trail for precision medicine. *Cancer Biol Ther*. 2022;23(1):134-135. <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2033058>.
7. Arnold M, Morgan E, Rungay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>.
8. ZdravExpert [Internet] [cited 2023 Jun 23]. Available from: <https://zdrav.expert/index.php>.
9. Злокачественные новообразования в России в 2021 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. 2022:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova, eds. M.: P.A. Herzen MNIOI - a branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022:252 (Russ.)].
10. The Cancer Genome Atlas Program [Internet]. National Cancer Institute 2022 [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>.
11. Carpten JC, Mardis ER. The era of precision oncogenomics. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4(2):a002915. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002915>.
12. De S, Ganesan S. Looking beyond drivers and passengers in cancer genome sequencing data. *Ann Oncol*. 2017;28(5):938-945. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw677>.
13. Yu B, O'Toole SA, Trent RJ. Somatic DNA mutation analysis in targeted therapy of solid tumours. *Transl Pediatr*. 2015;4(2):125-138. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.04>.
14. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
15. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(19):10869-10874. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>.
16. Ahr A, Karn T, Solbach C, et al. Identification of high risk breast-cancer patients by gene expression profiling. *Lancet*. 2002;359(9301):131-132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07337-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07337-3).
17. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-536. <https://doi.org/10.1038/415530a>.
18. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci*

- USA. 2003;100(18):10393-10398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1732912100>.
19. Lucito R, Healy J, Alexander J, et al. Representation-al oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. *Genome Res.* 2003;13(10):2291-2305. <https://doi.org/10.1101/gr.1349003>.
20. Hicks J, Krasnitz A, Lakshmi B, et al. Novel patterns of genome rearrangement and their association with survival in breast cancer. *Genome Res.* 2006;16(12):1465-1479. <https://doi.org/10.1101/gr.5460106>.
21. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, et al. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet.* 2013;45(10):1127-1133. <https://doi.org/10.1038/ng.2762>.
22. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
23. Mahdi AS, Ibrahim HH, Mohammed AA. Ki-67 expression as an indicator of invasiveness in patients with breast cancer. *Medical Journal of Babylon.* 2018;15(4):271-5.
24. Irigoyen MA, García FV, Iturriagagoitia AC, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas [Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics]. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(2):219-33. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272011000200008>.
25. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700-1712. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>.
26. Niwińska A, Olszewski W, Murawska M, et al. Triple-negative breast cancer with brain metastases: a comparison between basal-like and non-basal-like biological subtypes. *J Neurooncol.* 2011;105(3):547-553. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0616-3>.
27. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157368.
28. Khoury T, Kanehira K, Wang D, et al. Breast carcinoma with amplified HER2: a gene expression signature specific for trastuzumab resistance and poor prognosis. *Mod Pathol.* 2010;23(10):1364-1378.
29. Zhang X. Molecular classification of breast cancer: relevance and challenges. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2023;147(1):46-51. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0070-RA>.
30. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>.
31. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>.
32. Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(5):417-422. <https://doi.org/10.1586/erm.09.32>.
33. Brandão M, Pondé N, Piccart-Gebhart M. MammaPrint™: a comprehensive review. *Future Oncol.* 2019;15(2):207-224. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0221>.
34. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MIN-DACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22:476-488. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00007-3).
35. Viale G, de Snoo FA, Slaets L, et al. Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma. Outcome results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):123-131. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4509-9>.
36. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR+ early-stage breast cancer for 10 years of endocrine therapy. *Clin Cancer Res.* 2021;27(1):311-319. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2737>.
37. Martin M, Brase JC, Ruiz A, et al. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(1):81-89. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3725-z>.
38. Martín M, Prat A, Rodríguez-Lescure A, et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(2):457-466. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2416-2>.
39. Pu M, Messer K, Davies SR, et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(1):197-206. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y>.
40. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2783-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.1558>.
41. Sestak I, Filipits M, Buus R, et al. Prognostic value of endopredict in women with hormone receptor-positive, HER2-negative invasive lobular breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(17):4682-4687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0260>.
42. Xin L, Liu YH, Martin TA, et al. The era of multigene panels comes? The clinical utility of oncotype DX and MammaPrint. *World J Oncol.* 2017;8(2):34-40. <https://doi.org/10.14740/wjon1019w>.
43. Боженко В.К., и др. Возможности типирования рака молочной железы с использованием методики ОТ-ПЦР. *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(5):61-67 [Bozhenko VK, et al. Possibilities of breast cancer typing using RT-PCR technique. *Siberian journal of oncology.* 2019;18(5):61-67 (In Russ).]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-5-61-67>.
44. Оценка риска рецидива при раке молочной железы. [Assessment of the risk of recurrence in breast cancer. (In Russ.)]. *Globalindexbc.ru* [Internet] [Accessed 2022 Sep 8] Available from: <http://globalindexbc.ru/>.
45. Munkácsy G, Santarpia L, Györfy B. Gene Expression Profiling in Early Breast Cancer-Patient Stratification Based on Molecular and Tumor Microenvironment Features. *Bio-medicines.* 2022;10(2):248. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020248>.

46. Melas M, Subbiah S, Saadat S, et al. The community oncology and academic medical center alliance in the age of precision medicine: cancer genetics and genomics considerations. *J Clin Med*. 2020;9(7):2125. <https://doi.org/10.3390/jcm9072125>.
47. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9:387-402. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164359>.
48. Oliver GR, Hart SN, Klee EW. Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clin Chem*. 2015;61(1):124-135. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224360>.
49. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci*. 2019;110(1):6-15. <https://doi.org/10.1111/cas.13837>.
50. Imyaninov E, Sokolenko A. Integrative genomic tests in clinical oncology. *Int J Mol Sci*. 2022;23:13129. <https://doi.org/10.3390/ijms232113129>.
51. Vidula N, Lipman A, Kato S, et al. Detection of microsatellite instability high (MSI-H) status by targeted plasma-based genotyping in metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):117. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00490-2>.
52. Bonneville R, Krook MA, Chen HZ, et al. Detection of microsatellite instability biomarkers via next-generation sequencing. *Methods Mol Biol*. 2020;2055:119-132. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9773-2_5.
53. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC, et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2015;17(6):705-14. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.05.008>.
54. Pritchard CC, Smith C, Salipante SJ, et al. ColoSeq provides comprehensive lynch and polyposis syndrome mutational analysis using massively parallel sequencing. *J Mol Diagn*. 2012;14(4):357-66. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.03.002>.
55. Cai Y, Wang C, Zhou S, et al. Comparison of the tumor mutation burden (TMB) analysis results between a targeted next-generation sequencing method and the conventional WES method. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e24186-e24186. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e24186.
56. Cordova-Delgado M, Pizarro G, Pinto MP, et al. Case report: molecular features and treatment options for small bowel adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:593561. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.593561>.
57. Yang S, Wang X, Jiang H, et al. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(10):757-760. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373215>.
58. Hou H, Zhu H, Zhao H, et al. Comprehensive molecular characterization of young chinese patients with lung adenocarcinoma identified a distinctive genetic profile. *Oncologist*. 2018;23(9):1008-1015. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0629>.
59. Hou H, Yang X, Zhang J, et al. Discovery of targetable genetic alterations in advanced non-small cell lung cancer using a next-generation sequencing-based circulating tumor DNA assay. *Sci Rep*. 2017;7(1):14605. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14962-0>.
60. Hou H, Liu D, Zhang C, et al. Targeted next generation sequencing in Chinese colorectal cancer patients guided anti-EGFR treatment and facilitated precision cancer medicine. *Oncotarget*. 2017;8(62):105072-105080. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21349>.

Поступила в редакцию 13.03.2023

Прошла рецензирование 28.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Макарова Мария Владимировна / Makarova Maria Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>.

Немцова Марина Вячеславовна / Nemtsova Marina Vyacheslavovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>.

Чекини Дженнет Ашировна / Chekini Dzhennet Ashirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>.

Черневский Денис Константинович / Chernevskiy Denis Konstantinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>.

Косова Екатерина Валерьевна / Kosova Ekaterina Valerievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-6748>.

Баранова Елена Евгеньевна / Baranova Elena Evgenievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>.

Сагайдак Олеся Владимировна / Sagaydak Olesya Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>.

Криницына Анастасия Александровна / Krinitsina Anastasia Alexandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>.

Беленикин Максим Сергеевич / Belenikin Maxim Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>.



О.С. Диль¹, Д.Е. Кульбакин¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, А.А. Черняков¹

Беременность и рак полости рта

¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск
²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

O.S. Dil¹, D.E. Kulbakin¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, A.A. Chernyakov¹

Pregnancy and Oral Cancer (Literature Review)

¹Cancer Research Institute – a branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В статье представлен современный анализ литературы по частоте встречаемости и особенностях клинического течения рака полости рта на фоне беременности. Рак полости рта в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи. Представлена взаимосвязь возникновения рака полости рта на фоне беременности в зависимости от различных факторов, укладывающихся в теории. Выявлено, что рак полости рта у женщин в период гестации ассоциирован с менее благоприятным течением: быстро прогрессирует на фоне проводимой терапии, а также характеризуется высокой способностью к метастазированию.

Ключевые слова: рак полости рта; беременность; прогрессирование; рак языка; гестация

Для цитирования: Диль О.С., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Беременность и рак полости рта. *Вопросы онкологии*. 2023;69(5):1014–1020. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1014-1020

Introduction. The article provides a contemporary analysis of literature concerning the occurrence and specific characteristics of the clinical course of oral cancer (OC) during pregnancy. Currently, OC holds a prominent position among head and neck malignant neoplasms. The article explores the connection between the development of OC during pregnancy and various factors that align with existing theories. The findings reveal that OC in pregnant women tends to have a more unfavorable course: it progresses rapidly despite treatment and exhibits a heightened propensity for metastasis.

Keywords: oral cancer; pregnancy; progression; tongue cancer; gestation

For citation: Dil OS, Kulbakin DE, Choinzonov EL, Chernyshova AL, Chernyakov AA. Pregnancy and oral cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(5):1014–1020. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1014-1020

✉ Контакты: Чернышова Алена Леонидовна, alacher@list.ru

Введение

Рак полости рта (РПР), в настоящее время занимает лидирующие позиции в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи [1]. Среди наиболее распространенных видов рака в мире, РПР в совокупности занимает 18-е место. В 2020 г. глобальная заболеваемость РПР оценивалась на уровне 377 713 новых случаев и 177 757 случаев смерти. Распространенность злокачественных опухолей этой локализации среди населения закономерно растет. Рак губ и рак ротовой полости очень распространены в Южной Центральной Азии (например, в Индии, Шри-Ланке и Пакистане), а также в Меланезии (Папуа-Новая Гвинея, с самым высоким уровнем заболеваемости среди обоих полов в мире), что связано с канцерогенным эффектом на слизистую полости рта при жевании ореха бетеля, который распространен в этих странах.

Это также основная причина смерти от рака среди мужчин в Индии. Показатели заболеваемости также высоки в Восточной и Западной Европе и в Австралии/Новой Зеландии и связаны с употреблением алкоголя, курением табака, инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

В России за 2021 г. показатель распространенности РПР составил 30,8 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует 16 месту среди всех злокачественных новообразований. В 2011 г. данный показатель составлял 23 на 100 тыс. населения (18 место). По показателю летальности в течение года с момента установления диагноза РПР занимает 7-ое место и составляет 27,8 на 100 тыс. на 2021 г. Одним из объяснений низкой выживаемости пациентов с РПР является то, что процент регистрации на III–IV стадии из числа впервые выявленных случаев составляет 65 %, тогда как на I–II стадии — всего 35 % [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 2005) классифицирует предраковые поражения в зависимости от степени дисплазии на легкие, средние, тяжелые и карциному *in situ*.

Плоскоклеточный рак (squamous cell carcinoma — SCC) составляет более 90 % всех случаев рака полости рта. Предраковыми поражениями являются лейкоплакия, эритроплакия, красный плоский лишай полости рта и подслизистый фиброз полости рта, имеющие разный потенциал для злокачественной трансформации [4].

Большинство случаев РПР локализуется на языке и слизистой дна полости рта, что связано с повышенной концентрацией канцерогенов в нижних отделах полости рта, где они длительно воздействуют на тонкую и неороговевшую слизистую оболочку [5, 6, 7, 8]. Данная оболочка менее устойчива к канцерогенному действию, что приводит к развитию онкологического процесса в этой области [9]. Практически 45 % случаев рака языка возникают на средней трети боковой его поверхности, а 25 % — на задней трети или в области корня языка, в 20 % — на передней трети, и очень редко на спинке.

Рак языка на ранних стадиях может проявляться по-разному: часто опухоль является экзофитной и проявляется как изъязвление с инфильтрацией в подлежащую мышцу, несколько позже развивается более типичная картина язвенной формы роста опухоли с глубокой инфильтрацией и приподнятыми краями, при этом дно язвы, как правило, уплотненно, кровоточит и нередко отмечаются участки некроза. Ввиду раннего регионарного метастазирования рака языка у части пациентов может быть единственным проявлением увеличение лимфатических узлов шеи.

В настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости плоскоклеточным раком языка среди молодого населения [10, 11, 12]. Эти данные были дополнительно подтверждены глобальным исследованием, специально посвященным карциномам языка и включающим в общей сложности 22 реестра опухолей. В 14 из 22 исследованных регистров было выявлено ежегодное увеличение заболеваемости от 0,4 % до 3,3 %, которое было значительно выше в группе пациентов моложе 45 лет [13]. Отмечено увеличение заболеваемости более высокими темпами у молодых женщин, чем у мужчин [12, 14].

Учитывая то, что основными известными факторами риска являются употребление табака (включая бездымный табак) и алкогольных напитков, что более характерно для мужского населения, это позволяет предположить возможную роль новых этиологических или генетических факторов у лиц женского пола, приводящих к канцерогенезу.

Было высказано предположение, что РПР, встречающийся у молодых некурящих является отдельной нозологией, со своей патофизиологической и генетической спецификой, по сравнению с опухолевыми процессами у пожилых курящих пациентов. Согласно оценке геномных aberrаций, в этой конкретной популяции, было обнаружено меньшее количество мутаций p53, более низкая частота делеций CDKN2A и более низкая скорость увеличения и потери генетического материала. Судя по всему, у молодых некурящих пациентов с РПР геномная нестабильность выражена в меньшей степени в сравнении с типичными пациентами [15].

С 2007 г. ВПЧ онкогенного 16 типа также был признан фактором риска для плоскоклеточных карцином ротовой полости, где преобладают рак миндалин и основания языка [16, 17, 18, 19, 20]. Однако роль этого вируса менее значима в развитии РПР, чем в случае рака ротоглотки.

Рядом авторов изучены другие независимые факторы риска РПР у молодых пациентов, такие как хроническая травма слизистой оболочки, плохая гигиена полости рта или неадекватный стоматологический статус [21, 22].

К хроническим травмам слизистой оболочки полости рта относятся повреждения из-за сломанных и/или острых зубов, плохо подобранных зубных протезов, имплантатов и парафункциональных привычек (например, сосание слизистой оболочки полости рта, высовывание языка) [23]. Патогенетически установлено, что хроническое воспаление вызывает высвобождение различных цитокинов, которые запускают окислительный стресс с повреждением клеточной ДНК, что и является пусковым фактором развития злокачественной опухоли [24].

Некоторые авторы сообщают, что молодые пациенты имеют более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с пациентами пожилого возраста [25, 26, 27, 28, 29]. Также отмечено, что у женщин риск неблагоприятных исходов выше, чем у мужчин, что может указывать на вероятное влияние ранее неизученных факторов риска [30, 31].

Рак, ассоциированный с беременностью, возникает во время беременности или в течение 1 года после родов. Заболеваемость раком во время беременности относительно невелика и составляет 0,02–0,1 % всех беременностей [32]. В частности, среди опухолей головы и шеи, возникающих у беременных, особое место занимают 4 типа опухолей: рак гортани, рак щитовидной железы, меланомы и злокачественные лимфомы головы и шеи. Из них наиболее распространены являются меланомы, за которыми следуют лимфомы, карциномы щитовидной

железы и карциномы гортани. Есть данные, свидетельствующие о том, что меланомы у беременных женщин имеют более агрессивное течение, чем меланомы аналогичных стадий у небеременных [33]. В одном ретроспективном исследовании описано влияние беременности на прогноз карциномы носоглотки. Полученные результаты показали, что беременность оказала крайне неблагоприятное влияние, причем пятилетняя выживаемость у них составила всего 11 % [34].

Ожидается, что заболеваемость раком во время беременности будет увеличиваться, в основном в результате устойчивой тенденции откладывать беременность до позднего репродуктивного возраста, когда заболеваемость раком возрастает, а также за счет появления потенциальных новых факторов риска, таких как марихуана и микроорганизмы, включая вирусы, наблюдаемые у пациентов с плоскоклеточным раком.

Вопрос о том, играет ли беременность какую-либо роль в возникновении плоскоклеточного РПР, а также существуют ли специфические проопухолевые состояния, вызванные беременностью, в настоящее время открыт и остается без ответа.

Известно, что в первые 20 недель беременности происходит гормональная супрессия иммунной системы и повышается толерантность к антигенной ткани из-за действия эстрогена, прогестерона и хорионического гонадотропина человека [35], а угнетение иммунитета в свою очередь вызывает недостаточность местного контроля и развитие отдаленных метастазов. Установлено, что эстроген и прогестерон способствуют развитию латентной карциномы молочной железы в активную форму в период иммуносупрессии.

Достаточно большая часть исследований была сконцентрирована вокруг изучения роли гормонов при раке области головы и шеи. Опухолевые клетки аденокарциномы слюнной железы сверхэкспрессируют рецепторы эстрогенов [36] и белок, связывающий рецептор эстрадиола [37]. Рецепторы эстрогена также были обнаружены и в опухолевых клетках меланомы [35]. Некоторые исследования показали отсутствие рецепторов эстрогена (estrogen receptor — ER) и прогестерона (progesterone receptor — PR) в клетках плоскоклеточного РПР [38]. Тем не менее, другие сообщают об экспрессии этих рецепторов в большинстве случаев плоскоклеточных опухолей слизистых полости рта, а самая высокая выживаемость в этом исследовании была в группе ER (+) / PR (-) [39]. В ближайшие годы будет крайне важно исследовать экспрессию рецепторов эстрогена/прогестерона у беременных женщин с раком полости рта, в частности, раком

языка, т. к. это может привести к изменениям в методах лечения и контроля над рождаемостью.

Также существует гипотеза о том, что гормонально-индуцированные изменения во время беременности могут опосредованно способствовать пролиферации плоского эпителия, но пока не установлено, существует ли биологическая предрасположенность к плоскоклеточному раку ротовой полости во время беременности [40].

Молекулярный анализ опухолей, возникающих во время беременности, мог бы дать предположения относительно причинно-следственной связи. Однако только одна публикация о четырех беременных пациентках с раком языка включала молекулярный анализ. В этом исследовании отмечена сверхэкспрессия p53 при прогрессии опухолевого процесса. Все опухоли были отрицательными в отношении ВПЧ, p16, рецепторов эстрогена и прогестерона, а также рецептора 2 эпидермального фактора роста человека. Биомаркеры агрессивных опухолей не коррелировали с достигаемыми онкологическими результатами во время беременности [40]. Проведение молекулярного анализа крайне необходимо женщинам, заболевшим раком, ассоциированным с беременностью.

Беременность вызывает физиологические изменения, которые могут способствовать росту новообразований. Среди данных состояний можно выделить изменения в сосудистых сетях, высокий метаболизм, увеличение циркулирующих факторов роста и усиленные гормональные реакции, опосредованные через рецепторы эстрогена и прогестерона [41, 42, 43]. Это также может быть причиной, по которой беременность оказывает неблагоприятное воздействие на течение и исход плоскоклеточного РПР.

Неопластический рост, инвазия и метастазирование зависят от неоангиогенеза. Стимулирование образования кровеносных сосудов опосредуется через гиперэкспрессию опухолевыми клетками факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Плацентарный фактор роста (placental growth factor — PGF) представляет собой клеточный рецептор, относящийся к семейству VEGF. Эта ключевая молекула во время эмбриогенеза достигает очень высоких концентраций в сыворотке крови. Во время беременности основным источником PGF выступают клетки трофобласта. Молекулярный механизм, регулирующий неоваскуляризацию при раке полости рта плохо изучен, однако известно о прямой взаимосвязи высокой экспрессии PGF и матриксной металлопротеазы 9 в опухолевой ткани (измеренная вестерн-блоттингом) с отдаленным метастазированием [44]. Требуется дополнительные специальные исследования, которые дали бы ответ на

вопрос, может ли циркулирующая PGF коррелировать с ускоренным ростом опухоли во время беременности.

Иммунный надзор за опухолями во время беременности также имеет важное значение. Как известно, для формирования иммунной толерантности матери к плоду во время беременности и успешной имплантации эмбриона необходима совокупность многих факторов, часть из них заключается в адекватной секреции эмбрионом человеческого лейкоцитарного антигена G (human leukocyte antigen-G — HLA-G), молекул комплекса гистосовместимости класса Ib и высокого уровня прогестерона [45, 46]. Роль HLA-G также была доказана в канцерогенезе. Например, повышенная концентрация растворимых молекул HLA-G была обнаружена у пациентов с меланомой по сравнению со здоровым контролем [47]. Наблюдалась повышенная экспрессия на опухолевых клетках плоскоклеточного РПП в образцах с ВПЧ инфекцией [48]. Таким образом, экспрессия HLA-G способствует росту опухоли за счет подавления естественного иммунного ответа и инактивации адаптивных иммунных реакций. Имеет ли место иммуноtolерантность опухоли во время беременности, и связана ли она со сверхэкспрессией HLA-G, остается неизученным вопросом и требует дальнейших исследований и наблюдений.

Другими механизмами, имеющими значение для иммуномодуляции, представляет собой путь запрограммированной гибели клеток 1 и путь лиганда запрограммированной гибели клеток 1 (PD1-PDL1). Активированные Т-клетки экспрессируют PD1, рецептор иммунных контрольных точек, опосредуя иммуносупрессию при связывании с его лигандом, PDL1. Было установлено, что экспрессия PDL1 представляет собой ключевой фактор в поддержании фетоматеринской толерантности во время беременности [49]. Экспрессия PD1 и PDL1 исследовалась при многих типах рака, включая новообразования области головы и шеи. Feldman и соавт. показали, что ось PD1 и PDL1, модулирующая иммунный ответ, была активна в различных локализациях первичных опухолей (гортань, глотка, носоглотка, полость рта, ротоглотка), PDL-1-позитивность обнаружена у 64–90 % больных [50]. В ретроспективном исследовании 81 пациента моложе 45 лет с диагнозом плоскоклеточный РПП с высокой экспрессией PDL-1 [51] показано, что среди молодых женщин была обнаружена сравнительно высокая степень экспрессии PD-L1, которая коррелировала со сниженным риском рецидивов и лучшей выживаемостью, однако в этот ряд не вошли беременные женщины. На настоящий момент имеется мало данных об экспрес-

сии PD-1/PD-L1 в опухолях полости рта, ассоциированных с беременностью. По-прежнему актуальны подобные исследования, с целью определения роли иммунных механизмов в развитии РПП во время беременности и связанные с этим клинические последствия.

В заключение можно сказать, что ассоциированность плоскоклеточного РПП и беременности мало изучена в силу редкой встречаемости, недостаточности данных о возможном влиянии различных факторов, связанных с беременностью на течение и исход заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для выявления конкретных этиологических факторов с целью установления взаимосвязи плоскоклеточного РПП с беременностью, поиска оптимальных методов профилактики и эффективных методов лечения.

Проблема лечения рака языка на фоне беременности была отражена в мировой литературе. Так в статье М. Tagliabue и соавт. (2016) описываются шесть случаев диагностированного рака языка во время беременности. Средний возраст при постановке диагноза составлял 34 года (диапазон 30–40 лет), и все пациентки были направлены после первого триместра беременности. Пять из шести пациенток с плоскоклеточным раком языка имели начальные (I–II) стадии, в одном случае был диагностирован местно-распространенный рак.

Первой пациентке диагноз плоскоклеточный рак языка был установлен на 15-ой неделе беременности, 2-ой пациентке — на 22-ой, и пациентке № 3 — на 11-ой неделе беременности. Трем пациенткам во время беременности (сT1N0M0/rT1cN0M0 образования до 2 см в передней трети языка) было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого трансорального удаления образования языка. По морфологическому заключению операционного материала глубина инвазии опухоли составляла менее 3 мм, что соответствовало T1 стадии. Лимфодиссекция шеи данным пациенткам не выполнялась. У всех трех пациенток дети родились в срок, развивались нормально. Все они живы без признаков прогрессирования заболевания. Двум другим пациенткам (№ 4, № 5) выполнена резекция 1/3 языка, профилактическая лимфодиссекция шеи не проведена из-за опасения осложнений для плода. По гистологическому заключению операционного материала отмечена глубина инвазии опухоли 4 мм. У пациентки № 4 со стадией сT1N0M0 (образование в средней трети языка с распространением на дно полости рта), на 14-ой неделе гестации выполнена гемиглосэктомия без резекции корня языка. Также на момент родов был выявлен увеличенный шейный лимфатический узел на уровне III зоны.

Плановые оперативные роды на 34 неделе прошли без осложнений, и через две недели после родов проведена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). Метастазы были обнаружены в трех лимфатических узлах с экстракапсулярным распространением (pT1N2bM0).

Пациентке № 5 со стадией cT2N0M0, у которой отмечалось образование на языке размером до 2,5 см была произведена гемиглоссэктомия без резекции корня языка, а через 2 недели после родов выполнена селективная лимфодиссекция шеи (уровни I–V). По результатам планового гистологического исследования был верифицирован метастаз в одиночный узел с экстракапсулярным распространением (pT2N2aM0) на уровне II. Обе пациентки получили послеоперационную химиолучевую терапию. Пациентка № 4 умерла в результате отдаленных метастазов в легкие и медиастинальные лимфатические узлы в течение одного года с момента постановки диагноза.

У пациентки № 6 была выявлена опухоль инфильтративно-язвенной формы роста с глубокой (до 4 см) инфильтрацией и выраженным болевым синдромом в задней трети языка с признаками распространения на мышцы дна полости рта. Лимфатические узлы шеи с обеих сторон шеи не пальпировались (cT4N0M0). Через неделю после родов была проведена радикальная операция в объеме резекции 2/3 языка с мандибулотомией, реконструкцией языка за счет переднебокового лоскута бедра и селективной лимфодиссекции шеи (уровни I–V). Решение об отсрочке операции до момента родоразрешения было принято ввиду большого планирующегося объема и длительности операции (порядка 8–10 часов). После операции у пациентки возникли осложнения, она отказалась от дальнейшего адъювантного лечения и умерла через 2 года после постановки диагноза от обширного метастазирования в легкие и печень.

В своей работе Mhallem Gziri M и соавт. (2013) описал клинические случаи лечения рака языка во время беременности у 5 женщин. У трех пациенток диагностирован первичный местно-распространенный рак языка и в 2 случаях рецидив рака языка. Средний возраст пациенток составил 29 лет (диапазон 18–36 лет), 65 % диагнозов были поставлены после первого триместра беременности. Для лечения рака языка во время беременности использовались различные методы лечения. Три пациентки получали лучевую терапию во время беременности после хирургического этапа лечения. Одна пациентка получала самостоятельную химиолучевую терапию во время беременности с хирургическим этапом после родов. И 5-ая пациентка была прооперирована во время беременности, а

лучевую терапию получила уже после родов. Патологии роста и развития плода не выявлено. Сроки наблюдения за пациентками были вариабельны.

Заключение

Таким образом, лечение РПР, в частности, рака языка, возникшего во время беременности, зависит не только от стадии опухолевого процесса, гистологического типа и локализации, но и от течения беременности, пожеланий пациентки и ее супруга. Прежде всего встает вопрос о сохранении, либо прерывании беременности, т. к. это является осложняющим фактором в лечении заболевания. И когда беременность должна быть сохранена, возникает много вопросов и трудностей, связанных с тем, что методы лечения пагубно влияют на развитие плода. Учитывая, что эффективное лечение является основой успешного результата, первостепенное значение имеет взвешивание рисков для плода с возможными преимуществами для матери. Каждое решение относительно лечения должно обсуждаться междисциплинарным консилиумом, включая хирурга-онколога, акушера-гинеколога, радиотерапевта, химиотерапевта, педиатра, анестезиолога, исходя из агрессивности рака и срока беременности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Диль О.С. — работа с литературой, анализ полученных результатов, написание статьи;

Кульбакин Д.Е. — предложение тематики литературного обзора, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Чойнзонов Е.Л. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Чернышова А.Л. — написание статьи, работа с литературой, курация больной, анализ полученных результатов;

Черняков А.А. — работа с литературой, курация больной, перевод иностранной литературы.

Authors' contributions

Dil O.S. — literature processing, results analysis, article writing;

Kulbakin D.E. — proposal of literature review topics, critical revision with valuable intellectual input;

Choinzonov E.L. — critical revision with valuable intellectual input;

Chernyshova A.L. — article writing, literature processing, patient management, results analysis;

Chernyakov A.A. — literature processing, patient management, translation of foreign literature.

ЛИТЕРАТУРА

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 [The state of oncological care for the Russian population in 2021. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. Moscow: MCRI PA Herzen - branch FSBU «NMRC radiology» of Ministry of health of Russia. 2022:239. ISBN 978-5-85502-275-9 (In Russ.)].
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-7.
- Anis R, Gaballah K. Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study. *Libyan J Med.* 2013;8(1):21782. <https://doi.org/10.3402/ljm.v8i0.21782>.
- Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, et al. Malignant oral tumors in iran: ten-year analysis on patient and tumor characteristics of 1042 patients in Tehran. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1230-3. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000246728.23483.ce>.
- Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, et al. Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(3):220-8. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0756-9>.
- Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, et al. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(9):E544-8. PMID: 18758396.
- Johnson NW. Orophacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J.* 1991;41(6):365-75.
- Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck.* 1994;16(2):107-11. <https://doi.org/10.1002/hed.2880160202>.
- Verschuur HP, Irish JC, O'Sullivan B, et al. A matched control study of treatment outcome in young patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1999;109(2 Pt 1):249-58. <https://doi.org/10.1097/00005537-199902000-00015>.
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1488-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>.
- Ng JH, Iyer NG, Tan MH, et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck.* 2017;39(2):297-304. <https://doi.org/10.1002/hed.24589>.
- Satgunaseelan L, Allanson BM, Asher R, et al. The incidence of squamous cell carcinoma of the oral tongue is rising in young non-smoking women: An international multi-institutional analysis. *Oral Oncol.* 2020;110:104875. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104875>.
- O'Regan EM, Toner ME, Smyth PC, et al. Distinct array comparative genomic hybridization profiles in oral squamous cell carcinoma occurring in young patients. *Head Neck.* 2006;28(4):330-8. <https://doi.org/10.1002/hed.20354>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2007;(90):689.
- Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.11.002>.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections: A major cause of human cancer. In: Zur Hausen H, ed. *Infections causing human cancer.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag. 2006;145-243.
- Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014;44(6):1799-805. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2355>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon, France: WHO. 2011;261-301.
- Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. The role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017;38(1):44-50. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203510>.
- Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(12):1327-36. <https://doi.org/10.1080/00016480510012273>.
- Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(7):513-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00901.x>.
- Van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e386-90. doi: 10.4317/medoral.20205.
- Garavello W, Spreafico R, Gaini RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol.* 2007;43(9):894-7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.10.013>.
- Hilly O, Shkedy Y, Hod R, et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol.* 2013;49(10):987-90. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.005>.
- Kourelis K, Tsue T, Girod D, et al. Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *J BUON.* 2013;18(2):459-64.
- Hyam DM, Conway RC, Sathiyaseelan Y, et al. Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? *Aust Dent J.* 2003;48(1):50-4. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2003.tb00009.x>.
- Zhang YY, Wang DC, Su JZ, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck.* 2017;39(11):2276-2282. <https://doi.org/10.1002/hed.24898>.
- Kourelis K, Tsue T, Girod D, et al. Negative prognostic factors for head and neck cancer in the young. *J BUON.* 2013;18(2):459-64.
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white wom-

- en, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1488-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>.
32. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.014>.
 33. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Черняков А.А. и др. Особенности течения меланомы на фоне беременности. *Вопросы онкологии*. 2023;69(2):322-327 [Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernyakov AA, et al. Features of the course of melanoma during pregnancy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):322-7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-322-327>.
 34. Yan JH, Liao CS, Hu YH. Pregnancy and nasopharyngeal carcinoma: a prognostic evaluation of 27 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10(6):851-5.
 35. Bradley PJ, Raghavan U. Cancers presenting in the head and neck during pregnancy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12(2):76-81. <https://doi.org/10.1097/00020840-200404000-00004>.
 36. Sumida T, Ishikawa A, Mori Y. Stimulation of the estrogen axis induces epithelial-mesenchymal transition in human salivary cancer cells. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016;13(4):305-10.
 37. Molteni A, Warpeha RL, Brizio-Molteni L, et al. Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue. *Arch Surg*. 1981;116(2):207-10. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1981.01380140053012>.
 38. Schuller DE, Abou-Issa H, Parrish R. Estrogen and progesterone receptors in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(11):725-7. <https://doi.org/10.1001/archotol.1984.00800370027006>.
 39. Budai B, Remenár E, Orosz Z, et al. Szteroidhormon-receptorok vizsgálata fej-nyak laphámrákban szenvedő betegekben [Steroid hormone receptors in squamous cell carcinoma of the head and neck (In Hung.)]. *Orv Hetil*. 1997;138(12):723-7.
 40. Eliassen AM, Hauff SJ, Tang AL, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in pregnant women. *Head Neck*. 2013;35(3):335-42. <https://doi.org/10.1002/hed.22973>.
 41. Layton SA, Rintoul M, Avery BS. Oral carcinoma in pregnancy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992;30(3):161-4. [https://doi.org/10.1016/0266-4356\(92\)90148-c](https://doi.org/10.1016/0266-4356(92)90148-c).
 42. Lasaridis N, Tilaveridis I, Karakasis D. Management of a carcinoma of the tongue during pregnancy: report of case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1996;54(2):221-4. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(96\)90453-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(96)90453-x).
 43. Shibuya H, Saiot M, Horiuchi JI, et al. Treatment of malignant head and neck tumors during pregnancy--a report of 3 cases. *Acta Oncol*. 1987;26(3):237-8. <https://doi.org/10.3109/02841868709091439>.
 44. Bu J, Bu X, Liu B, et al. Inhibition of metastasis of oral squamous cell carcinoma by anti-PLGF treatment. *Tumour Biol*. 2015;36(4):2695-701. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2892-y>.
 45. Rebmann V, Switala M, Eue I, et al. Rapid evaluation of soluble HLA-G levels in supernatants of in vitro fertilized embryos. *Hum Immunol*. 2007;68(4):251-8. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.11.003>.
 46. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, et al. HLA-G: At the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol*. 2017;38(4):272-286. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.01.009>.
 47. Ugurel S, Rebmann V, Ferrone S, et al. Soluble human leukocyte antigen--G serum level is elevated in melanoma patients and is further increased by interferon-alpha immunotherapy. *Cancer*. 2001;92(2):369-76. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010715\)92:2<369::aid-cnrc1332>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010715)92:2<369::aid-cnrc1332>3.0.co;2-u).
 48. Russell S, Angell T, Lechner M, et al. Immune cell infiltration patterns and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2013;5(3):24.
 49. D'Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol*. 2011;187(9):4530-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002031>.
 50. Feldman R, Gatalica Z, Knezetic J, et al. Molecular profiling of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1(Suppl 1):E1625-38. <https://doi.org/10.1002/hed.24290>.
 51. Hanna GJ, Woo SB, Li YY, et al. Tumor PD-L1 expression is associated with improved survival and lower recurrence risk in young women with oral cavity squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(5):568-577. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.09.006>.

Поступила в редакцию 26.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Диль Ольга Сергеевна / Dil Olga Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6562-7574>, SPIN-код: 7265-4352.

Кульбакин Денис Евгеньевич / Kulbakin Denis Evgenievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-5047>, SPIN-код: 3898-9456.

Чойнзонов Евгений Лхаматсыренович / Choinzonov Evgeny Lhamatsyrenovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>, SPIN-код: 2240-8730.

Чернышова Алена Леонидовна / Chernyshova Alyona Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>, SPIN-код: 2522-7513.

Черняков Александр Алексеевич / Chernyakov Alexander Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-0340>, SPIN-код: 6269-5998.



А.П. Давитадзе^{1,2}, Ю.В. Волжина¹, А.М. Горбачева¹, Д.А. Денисова¹,
 А.И. Ускова¹

Отношение пациентов к онкологическому скринингу: обзор литературы

¹Университет ИТМО, Санкт-Петербург

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

A.P. Davitadze^{1,2}, Yu.V. Volzhina¹, A.M. Gorbacheva¹, D.A. Denisova¹, A.I. Uskova¹

Patients' Attitudes Towards Cancer Screening: Literature Review

¹ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation

²Sechenov University, Moscow, the Russian Federation

Цель данного обзора — обобщить результаты исследований отношения пациентов к скринингу онкологических заболеваний. В рамках обзора были изучены полные тексты 63 публикаций по четырём распространённым онкологическим заболеваниям: рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак и рак лёгкого. Для каждого заболевания отмечены особенности отношения пациентов к скрининговым мероприятиям, которые выражаются в их готовности проходить обследования, в их осведомлённости о заболевании и скрининге на него, в мотиваторах и барьерах на пути к принятию участия в онкоскрининге. Для всех заболеваний найдена распространённая поддержка скрининговых мероприятий среди различных групп населения, но ставится под сомнение осознанность этой поддержки. Обзор завершается рекомендациями по проведению исследований отношения пациентов к скринингу онкологических заболеваний в России.

Ключевые слова: онкоскрининг; отношение пациентов; социология медицины; обзор литературы

Для цитирования: Давитадзе А.П., Волжина Ю.В., Горбачева А.М., Денисова Д.А., Ускова А.И. Отношение пациентов к онкологическому скринингу: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1021–1030. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1021-1030

✉ Контакты: Давитадзе Арсен Паатович, davitadzeap@gmail.com

This review aims to summarise the results of studies of patients' attitudes towards cancer screening. We examined full texts of 63 publications on four prevalent cancers: breast, cervical, colorectal and lung cancer. Features of patients' attitudes including willingness to undergo screening, awareness of cancer and cancer screening, facilitators and barriers to screening were described for each disease separately. Although most studies presented overall widespread support of screening among different population groups, there are concerns about the level of awareness of the supporters. The review concludes with recommendations for research on patients' attitudes towards cancer screening in Russia.

Keywords: cancer screening; patients' attitudes; medical sociology; literature review

For citation: Davitadze AP, Volzhina YuV, Gorbacheva AM, Denisova DA, Uskova AI. Patients' attitudes towards cancer screening: Literature Review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1021–1030 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1021-1030

Введение

Скрининг таких онкологических заболеваний, как рак молочной железы (РМЖ), рак шейки матки (РШМ) и колоректальный рак (рак толстой кишки), способствует снижению смертности от них в группах риска. Онкоскрининг этих заболеваний регулярно проводится в разных странах мира в рамках масштабных скрининговых программ и исследований. Также проводятся онкоскрининги других заболеваний (например, рака лёгкого, рака предстательной железы, рака желудка), но из-за более специфических групп риска или недостаточно доказанной эффективности эти скрининговые мероприятия являются менее распространёнными [1].

Важным аспектом реализации онкоскрининга является отношение пациентов к нему [2]. Даже доступные всем слоям населения масштабные скрининговые программы могут оказаться неудачно реализованными, если пациенты, которым рекомендован онкоскрининг, недостаточно информированы о нём, имеют предубеждения, чувствуют недоверие или имеют страхи и беспокойства по отношению к проводимым мероприятиям [3]. Низкая поддержка обществом и отдельными группами индивидов скрининговых мероприятий может способствовать поздней диагностике, более запущенным заболеваниям на момент диагностики и менее благоприятным клиническим исходам [4].

Отношение пациентов к онкоскринингу исследуется с помощью качественных и количественных методов анализа — посредством опросов населения и групп высокого риска развития заболевания, интервью с пациентами, экспериментов. Авторы таких исследований пытаются узнать об отношении индивидов к онкоскринингу, об их восприятии осуществляемых и планируемых скрининговых программ и исследований, об их убеждениях относительно рака и скрининга, об их готовности пройти обследование, об их опыте участия в скрининговых мероприятиях, об их информированности о заболевании, его скрининге и его лечении, а также о том, что может способствовать или уже способствует прохождению ими скрининга (о мотиваторах), и о том, что может препятствовать или уже препятствует прохождению ими скрининга (о барьерах). Результаты таких научных работ информируют других исследователей о том, на какие аспекты реализации онкоскрининга необходимо обратить внимание, какую информацию важно передавать его участникам и каким образом лучше вовлекать их в обследование [5]. Изучение отношения пациентов к скринингу может помочь оптимизировать проведение планируемых скрининговых программ и корректировать недостатки уже проводимых мероприятий [1].

Цель данного обзора — обобщить результаты исследований отношения пациентов к скринингу на онкологические заболевания.

Материал и методы

Исследования отношения пациентов к онкоскринингу были найдены через поисковые системы PubMed, Scopus и Google Scholar. Поиск проводился с помощью комбинирования запроса «cancer screening» и ряда выражений, связанных с отношением пациентов к онкоскринингу: «acceptability», «adherence», «attitudes», «beliefs», «barriers», «facilitators», «intentions», «knowledge», «motivation», «patient perspectives», «participation», «perceptions», «public interest», «public opinion», «uptake», «views», «willingness». Также поиск подходящей литературы производился через списки источников, указанные в найденных публикациях. Собранные данные о публикациях были сведены в единую базу, из которой исключались повторы. Чтение аннотаций исследований позволило выбрать и изучить полнотекстовые версии статей. Глубина поиска составила 16 лет (с 2007 по 2023 гг.).

Поиск исследований также позволил определить четыре заболевания, по которым на момент написания обзора было опубликовано больше всего исследований об отношении пациентов к онкоскринингу: РМЖ, РШМ, колоректальный рак и рак лёгкого. Из-за различий в рекомендациях по проведению скрининговых мероприятий (разные группы риска, разные процедуры, разная частота проведения обследований) отношение пациентов к скринингам на каждое из этих заболеваний рассматривалось отдельно.

Рак молочной железы

РМЖ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у женщин во всем мире [6]. Во многих странах существуют программы скрининга, предназначенные для раннего выявления РМЖ и улучшения исходов. Данные программы, как правило, адресованы всем женщинам в возрасте от 40/50 до 70/80 лет и чаще всего подразумевают бесплатное прохождение маммографии раз в два года. В более редких случаях для женщин с генетической предрасположенностью и высоким риском развития РМЖ, рекомендуется более ранний скрининг с помощью магнитно-резонансной или ультразвуковой визуализации [7].

Маммография, или рентгенологическое исследование молочных желез, является золотым стандартом скрининга РМЖ. Её результаты независимо оценивают два специально обученных рентгенолога. Метод обладает высоким разрешением, позволяя обнаружить даже небольшие изменения в структуре ткани. Однако использование маммографии в рамках скрининга не всегда эффективно и часто становится предметом дискуссий. Во-первых, скрининговые программы очень трудоёмки и дороги из-за высокого соотношения проведённых исследований к выявленным случаям рака, а также практики двойного чтения [8]. Во-вторых, интерпретация маммограмм часто даёт ложноположительные и ложноотрицательные результаты, поэтому пациенты могут столкнуться как с гипердиагностикой, так и с невыявленным раком [9]. В-третьих, системы здравоохранения всё чаще сталкиваются с нехваткой квалифицированных рентгенологов для проведения скрининга РМЖ [10].

В связи с этим в последнем обновлении европейского руководства по обеспечению качества при скрининге РМЖ было рекомендовано содействовать осознанному выбору маммографии для женщин, имеющих право на скрининг [11]. При этом для осуществления осознанного выбора относительно участия в скрининге, женщины должны быть проинформированы как о пользе, так и о вреде маммографии. Исследования показывают, что в европейских странах с широко распространёнными и устоявшимися программами скрининга РМЖ женщины имеют ограниченные знания о пользе и вреде такого скрининга, что препятствует их способности делать действительно осознанный выбор [12].

Недавние исследования в литературе подтверждают наличие большой вариативности с точки зрения осведомлённости о РМЖ и доступности скрининга в разных странах. В то время как развитые государства обладают достаточными человеческими и финансовыми ресурсами

для информирования о РМЖ и разработки национальных программ маммографического скрининга, развивающиеся страны часто ограничены в таких ресурсах. Например, в Пакистане, Турции, Саудовской Аравии, ОАЭ и на Ямайке женщины обладают недостаточным уровнем осведомлённости о РМЖ и его факторах риска, частоте и процедурах скрининга РМЖ [13].

При этом низкая осведомлённость не ограничивается теми регионами, в которых отсутствуют национальные программы скрининга РМЖ. Результаты систематического обзора исследований с 1992 по 2017 гг. демонстрируют, что большинство женщин в развитых странах имеют представление о маммограммах, но далеко не всегда знают о целях скрининга, возможности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов и гипердиагностике. Также важно отметить, что одни темы (например, облучение, возраст начала скрининга) являются для женщин более понятными, чем другие (например, возраст прекращения скрининга, гипердиагностика и снижение смертности) [14].

С учётом важности повышения осведомлённости, авторы систематического обзора, посвящённого оценке значимости образовательных мероприятий для распространения программ скрининга РМЖ, дают следующие рекомендации [15]. Во-первых, всесторонне изучать образовательные инициативы для предоставления доказательств их эффективности. Во-вторых, для стимуляции позитивного отношения к скринингу внедрять программы на основе нескольких моделей, учитывающих культурные и психосоциальные факторы, влияющие на поведение женщин. В-третьих, содержание образовательных мероприятий должно включать ключевые сообщения о знаниях и убеждениях, связанных с РМЖ и скринингом, а также информацию о важности и эффективности скрининговых тестов.

Литературные данные позволяют выделить положительные факторы (фасилитаторы), ассоциированные с намерением либо с непосредственным участием в скрининге РМЖ. К ним относятся, в первую очередь, наличие высшего образования и общая информированность. Например, было показано, что женщины, осознающие реальный риск развития РМЖ и имеющие высокий уровень осведомленности о необходимости его профилактики, участвуют в скрининге чаще [16]. Также есть свидетельства о том, что отношение женщин к скринингу РМЖ и намерение принять в нём участие зависят от их информирования, в т. ч. о пользе и вреде маммографического скрининга [17]. Помимо образования, позитивные триггеры для скрининга РМЖ включают наличие доступа к националь-

ным скрининговым программам, религиозность, поддержку семьи и социального окружения [13].

Исследователей по всему миру также интересуют барьеры, коррелирующие с нежеланием либо отказом женщин от участия в скрининге РМЖ. Результаты мета-анализа 47 исследований, в которых приняли участие 2 234 женщины из разных стран в возрасте от 18 до 75 лет, выявили ряд личных, социальных и системных барьеров [18]. К личным барьерам были отнесены страх (боязнь диагноза или самой процедуры), смущение, личное восприятие и убеждения в отношении РМЖ, отсутствие мотивации, недостаток знаний, социально-экономический статус и негативный опыт. Особенности культуры и стигматизация были определены как социальные барьеры. Охват медицинским страхованием, географическая и экономическая доступность медицинских услуг, отношение медицинских работников были классифицированы как системные барьеры. В литературе также упоминаются такие барьеры для участия в скрининге, как длительное ожидание приема в маммографических центрах, фатализм (вера в то, что обследоваться и лечиться бесполезно, в связи с неизбежностью смерти от рака), отсутствие знакомых с РМЖ, статус беженца, иммигранта, самозанятого или безработного, наличие нарушений интеллекта или развития, языковой барьер [13, 16, 19].

Технологии искусственного интеллекта (ИИ) всё чаще рассматриваются как потенциальное решение, расширяющее возможности скрининговой маммографии. Однако до сих пор неизвестно, как использование ИИ в программах скрининга РМЖ будет воспринято населением, поскольку пока этот аспект изучался лишь в нескольких исследованиях. В частности, группа исследователей во главе с Lennox-Chhugani собрала более 4 000 ответов, оценивая отношение женщин — как нынешних, так и будущих участниц скрининга на РМЖ — к использованию ИИ при анализе маммограмм. Оказалось, что женщины старше 50 лет реже, чем женщины более молодого возраста, использовали технологические приложения для получения медицинских консультаций, но при этом они с большей вероятностью положительно относились к применению ИИ для скрининга [20]. Кроме того, результаты анализа анкет 800 женщин из Италии, участвующих в скрининге на РМЖ, показали, что 88 % из них позитивно относятся к его применению в медицине [21]. По мнению 94 % респондентов, рентгенологи всегда должны составлять собственный отчет по маммограммам, и 77 % согласились с использованием ИИ в качестве второго средства чтения. Большинство женщин (52 %) выразили мнение, что ответственность за ошибки ИИ должны нести как

разработчики программного обеспечения, так и рентгенологи. Наконец, недавний опрос 922 женщин из Нидерландов показал, что наибольшую поддержку у них находит сочетание рентгенолога в качестве первого читателя и системы ИИ в качестве второго читателя [22].

Рак шейки матки

РШМ является четвертым по частоте онкологическим заболеванием среди женщин во всем мире [6]. Основной причиной развития РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Приблизительно 70 % сексуально активных людей заражаются ВПЧ, однако не все случаи инфицирования ВПЧ приводят к развитию рака. Вместе с тем, длительное инфицирование ВПЧ высокого риска может стать причиной инвазивной карциномы РШМ, а развитие этого заболевания может занять до 20–30 лет [23].

Согласно стратегии ВОЗ по борьбе с РШМ, принятой в 2020 г., требуется использовать комплексный подход для профилактики и лечения данного заболевания [24]. Рекомендованный комплекс мер включает в себя действия превентивного, профилактического и терапевтического характера, которые охватывают все категории женщин. Первичная профилактика включает вакцинацию против ВПЧ (среди девочек в возрасте от 9 до 14 лет), вторичная профилактика — цервикальный скрининг при помощи тестов на ВПЧ (среди женщин в возрасте от 30 лет — каждые 5–10 лет, и среди женщин с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 25 лет — каждые 3–5 лет), третичная профилактика — различные методы лечения инвазивного РШМ (все женщины с соответствующим заболеванием).

В качестве целевых показателей борьбы с РШМ была разработана стратегия «90–70–90», согласно которой к 2030 г. 90 % девочек должны получить вакцину от ВПЧ, 70 % женщин должны регулярно принимать участие в скрининговых программах, а 90 % женщин с выявленным заболеванием должны получать соответствующее лечение [25]. К середине 2022 г. рекомендации по цервикальному скринингу были разработаны и введены в 139 из 202 стран, при этом во всём мире две из трёх женщин в возрасте 30–49 лет никогда не принимали участие в программах скрининга на РШМ. Исследователи также находят значительные различия в участии в скрининге РШМ среди женщин, проживающих в разных странах мира. В странах с высоким уровнем дохода (например, ОАЭ, Южная Корея) 84 % женщин когда-либо прошли скрининг на РШМ в своей жизни, в странах с уровнем дохода выше среднего (например,

Казахстан, Сербия) эта доля составляет 48 %, а в странах с более низкими доходами (например, Индия, Таджикистан, Египет) эти доли находятся в интервале 8–13 % [26].

Существует несколько барьеров, которые препятствуют участию женщин в программах скрининга на РШМ. Основным из них является недостаточная осведомлённость о факторах риска развития РШМ и о самой процедуре скрининга. Повышать осведомлённость могут просветительские проекты в области здоровья. К примеру, исследование, посвящённое изучению роли просветительских проектов в области здоровья в отдельных медицинских учреждениях Эфиопии, показало, что индивидуальная медицинская консультация или брошюра в клинике влияют на решение пройти скрининг [27]. Некоторые исследования выявляют значительную корреляцию между уровнем образования и наличием барьеров на пути к участию в скрининговых программах [28]. Например, результаты опроса 433 женщин из США показали, что более высокий уровень образования связан с большими знаниями факторов риска развития РШМ [29]. Однако не всегда уровень образования напрямую связан с достаточной информированностью о РШМ и скрининговых программах. Исследование мнений студенток университета в Южной Корее позволило выяснить, что респонденты имели только низкий или средний уровень знаний о РШМ и скрининге на него. Участницы этого исследования в рамках фокус-групп также отмечали ряд важных для них барьеров, препятствующих их участию в скрининговых мероприятиях: ощущение общественного давления, боязнь узнать результат исследования и нехватка свободного времени [30]. Первый из этих трёх барьеров связан со стигматизацией заболевания.

Наиболее распространённый способ инфицирования ВПЧ — это сексуальные контакты, поэтому некоторые женщины опасаются проходить скрининг из-за возможной стигматизации их поведения со стороны ближайшего окружения и общества в целом [30, 31]. Таким образом, культурные особенности, связанные со стыдом и табу, препятствуют их участию в скрининге и потенциально подвергают их здоровье большей опасности. Важно помнить, что данные проблемы могут быть распространены не только в отдельных странах, но и в отдельных сообществах внутри других стран. Например, анализ мотивов участия в скрининге РШМ или отказе от него среди мигранток в Нидерландах показал, что на недостаточные знания о раке и скрининге на него воздействует именно табуированность этой темы в их окружении [32]. Кроме того, языковой барьер может стать существенным препятствием в участии в скрининге.

Колоректальный рак

Колоректальный рак является третьим видом рака по его распространенности во всем мире и вторым видом рака по общей смертности, приводящим примерно к миллиону смертей в год [6]. Факторы риска колоректального рака включают в себя генетические факторы, наличие полипов или же воспалительных заболеваний кишечника, а также семейный аденоматозный полипоз.

Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (The U.S. Preventive Services Task Force) рекомендует прохождение скрининга колоректального рака людям, находящимся в возрасте от 45 до 75 лет, а людям после 75 лет рекомендуется дополнительно проконсультироваться с врачом по вопросу необходимости прохождения скрининга. Методы скрининга колоректального рака включают в себя анализ кала на скрытую кровь, колоноскопию, ирригоскопию, гибкую сигмоскопию и компьютерную томографию кишечника (КТ-колонографию). Выбор метода скрининга рекомендуется принимать, посоветовавшись с врачом и выбрав наиболее подходящий, однако важно отметить в перечне методов наличие инвазивных процедур, прохождение которых возможно только при участии врача и специального оборудования в медицинском учреждении [33].

Факторы, которые повышают вероятность прохождения человеком скрининга на колоректальный рак, включают в себя рекомендацию пройти скрининг от врача, случаи заболевания этим раком у родственников, а также убеждение в том, что решение о прохождении скрининга должно приниматься врачами, а не самим пациентом [34]. Более молодой возраст и более низкий уровень беспокойства также определялись как мотиваторы намерения человека пройти скрининг на наличие рака [35]. На поведение индивидов влияют и внешние социальные факторы: в качестве таких факторов исследования намерений и мотиваций прохождения скрининга обозначили влияние со стороны окружения, семьи и друзей человека, а также культурные и гендерные барьеры, в свете которых взаимодействие с биоматериалами или процедура колоноскопии могут быть расценены как несопадающие с идеологическими или духовными ценностями человека [36]. Последний тезис также подтверждается исследованием на колоректальный рак среди афроамериканских мужчин, в ходе которого респонденты часто озвучивали нарратив мужественности, не совпадающий с реалиями прохождения колоноскопии [37]. Подобные исследования показывают необходимость учитывать культурно-специфические темы (такие как «семья» и «мужественность»)

при продвижении скрининга на колоректальный рак среди разных групп населения.

Исследователи разграничивают также отношения к скринингу на колоректальный рак как к индивидуальному решению, влияющему на жизнь и здоровье конкретного человека, проходящего скрининг, и как к мере здравоохранения, воздействующей на популяцию. В ходе опросов среди населения Нидерландов причинами позитивного отношения к скринингу колоректального рака выделяют как общую веру в государственную систему здравоохранения и проводимый ею скрининг, так и частные взгляды на «серьёзность» рака как заболевания и значимость собственного здоровья [38].

Наиболее распространёнными барьерами к прохождению скрининга на колоректальный рак являются страх получения результата, страх прохождения процедуры, страх боли, высокая стоимость исследования и отсутствие знаний [39]. Под «отсутствием знаний» подразумевается как низкий уровень образования в целом, так и низкий уровень осведомлённости о процедурах и программах скрининга. Второй из этих аспектов является тем, на что можно повлиять, как минимум, информированием людей о проводимых скрининговых мероприятиях. Опрос граждан ОАЭ, в которых (согласно авторам) была запущена программа скрининга на колоректальный рак в 2013 г., продемонстрировал результаты недостаточно эффективного информирования населения. Оказалось, что большинство респондентов никогда не слышали о скрининговых исследованиях колоректального рака и не считали колоректальный рак часто встречающимся (67 % и 64 % соответственно) [40].

Дополнительные барьеры варьируются в зависимости от исследуемой группы: к примеру, часто упоминаемыми барьерами прохождения скрининга для жителей сельской местности в США являлись отсутствие страхового покрытия стоимости прохождения исследования, смущение или дискомфорт при прохождении скрининга, отсутствие предполагаемой необходимости скрининга, кажущееся отсутствие конфиденциальности, нехватка специалистов и удалённость от лабораторий для тестирования [41]. Также значимым барьером к прохождению скрининга именно на колоректальный рак является отвращение к сбору биоматериалов: люди, предпочитающие исследования крови анализу кала или слюны, показывали больший уровень отвращения к калу, также как и люди, выбирающие анализ слюны [42].

Отметим, что отсутствие барьеров и наличие положительного отношения к скринингу не могут однозначно предсказать участие индивида в скрининге на колоректальный рак.

Исследование, проведенное в Саудовской Аравии, включало в себя опрос респондентов об их отношении к скринингу колоректального рака и последующее приглашение респондентов на этот скрининг. Некоторые респонденты, показавшие положительное отношение к скринингу на этапе опроса, не приняли приглашение на скрининг, тогда как респонденты, показавшие нейтральную или негативную позицию к посещению скрининга, принимали приглашение. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что решающим фактором для принятия или отклонения приглашения на скрининг был пол респондента: мужчины принимали приглашение на скрининг чаще [43]. Другим сдерживающим фактором между положительным отношением к скринингу и участием в программе является временной разрыв между возникновением желанием пациента пройти исследование и его фактическим прохождением. Внедрение электронных медиаторов, таких как приложения для электронных мобильных устройств, повышает эффективность скрининга колоректального рака путём предоставления возможности пациентам самостоятельно назначить скрининговый тест. Это позволяет снизить временной барьер в силу сокращения времени между возникновением у пациента желания пройти скрининг и его фактического назначения, и прохождения [44].

Рак лёгкого

Рак лёгкого является вторым по частоте случаев типом онкологических заболеваний и ведущей причиной человеческих смертей от рака [6]. Скрининг на рак лёгкого отличается от скрининга на описанные выше заболевания наличием большего ряда критериев, которым должен соответствовать индивид, чтобы ему было рекомендовано ежегодное обследование с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ). В критерии Международной ассоциации изучения рака лёгкого входят возраст от 55 до 74 лет, наличие стажа курения от 30 лет и выкуривание, в среднем, не менее 1 пачки сигарет в день. Курящие в данный момент и бросившие курить в течение последних 15 лет, но имеющие соответствующий стаж, входят в группу высокого риска возникновения рака лёгкого [45]. Критерии включения в скрининг отличаются в других организациях, например, Специальная комиссия США по профилактической медицине рекомендует проводить скрининг более молодым индивидам с меньшим стажем курения [46]) и включают более редко упоминаемые характеристики (например, наличие семейного анамнеза рака лёгкого, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)

3 и 4 стадии, работа в условиях постоянной высокой концентрации радона [47]).

В первую очередь, исследователей отношения пациентов к скринингу рака лёгкого интересует принятие, убеждения, взгляды и намерения среди представителей группы высокого риска развития рака лёгкого, т. е. потенциальных участников соответствующих скрининговых программ. Результаты опросов и интервью с такими индивидами единогласно показывают, что большинство представителей группы высокого риска заболеть раком лёгкого готовы пройти скрининг на это заболевание. Доли тех, кто готов пройти скрининг на рак лёгкого с помощью НДКТ, варьируются от 68 % [48] до 97 % [49]. Более высокие доли готовых пройти скрининг находят среди уже бросивших курить, авторы связывают такие тенденции с тем, что эти участники исследований больше задумываются и заботятся о здоровье своих лёгких, чем те, кто тоже входит в группу высокого риска, но продолжают курить [50]. Представители группы высокого риска, которые не готовы пройти скрининг на рак лёгкого, во время опросов и интервью упоминают следующие барьеры, препятствующие их участию в обследовании: фатализм, страхи и беспокойства (по поводу вреда от облучения, ожидания результата, получения положительного результата, получения ложноположительного результата), недоверие врачам и медицине в целом [51, 52], а также стоимость обследования (если пациенту нужно платить самому [53]).

Похожую информацию исследователи получают, когда они расширяют критерии включения участников исследования, убирая ограничение по возрасту (чтобы включить тех, кто в будущем может оказаться в группе высокого риска), и/или убирая ограничение на то, что человек курит или бросил курить (чтобы узнать мнение о скрининге на рак лёгкого у населения в целом). Большинство респондентов и информантов относятся положительно к проведению скрининга на рак лёгкого с помощью НДКТ [54], а среди курящих и бросивших курить доли готовых пройти обследование не имеют статистически значимых различий в большинстве исследований [51, 55]. Однако, как отмечают Quaiфе и соавт. [49], поддержка скрининга со стороны этих групп населения может быть «поверхностной». Авторы вводят понятие «superficially supportive», которое связано с тем, что, несмотря на положительное отношение к проведению скрининга, люди говорят о тех же барьерах, которые препятствуют тому, что они действительно проходят скрининг, как и люди, которые не поддерживают идею скрининга с помощью НДКТ (фатализм, страхи,

беспокойства, недоверие). Существование «поверхностной поддержки» подтверждается и в исследовании Delmerico [56]. Авторы находят, что курящие и некурящие респонденты поддерживают программы скрининга на рак лёгкого, но при этом крайне мало кто из них действительно проходил такой скрининг — только 1 из 7 участников исследования.

Возможно, низкие доли участвующих в скрининговых программах на рак лёгкого в странах, где они проводятся, обусловлены незнанием пациентов про существование таких обследований и непониманием некоторых аспектов этих обследований. Например, в США Monu и соавт. [57] обнаружили, что больше половины респондентов не знали или не были уверены в существовании скрининга на рак лёгких (57 %), а опрос Tseng [58] показал, что почти половина респондентов (47 %) имела низкий уровень знаний об НДКТ. Согласно выводам исследований [54], большая осведомлённость потенциальных участников скрининга должна инициироваться их лечащими врачами через «совместное принятие решений» (англ. shared decision-making), а информация, которую они получают, должна быть полной и включать не только пользу от прохождения обследования, но и потенциальный вред (об облучении, о ложноположительных результатах), а также о длительности ожидания результата теста, о дальнейшем лечении при положительном результате и о рекомендуемых действиях при отрицательном результате. Последний аспект информированности стоит включать, поскольку нередко в рамках интервью исследователи встречали убеждения информантов о том, что продолжать курить стоит, если он/она получает отрицательные результаты, а если в один год результат положительный, то только тогда нужно бросать эту привычку [58].

Большая осведомлённость участников скрининга на рак лёгкого об обследовании означает большой охват согласно результатам опросов [57]. Только одно исследование из Южной Кореи показывает обратное: после того, как респондентам сообщили о потенциальном вреде НДКТ, доля готовых пройти скрининг снизилась с 95 % до 82 %, хотя, в основном, отношение к скринингу ухудшилось у более молодых людей (возрастом 40–49 лет), которым скрининг не рекомендован в данный момент [55]. С другой стороны, это может быть особенностью страны и различиями в информированности населения о скринингах в целом, поскольку другое исследование по Южной Корее обнаружило, что среди несогласных с проведением скрининга на рак лёгких у половины встречалось мнение о том, что скрининг нужно проводить не только группам высокого риска, а также группам низкого

риска, и каждый пятый несогласный считал, что скрининг на рак лёгких не снижает смертность от него [59].

Заключение

Для всех рассмотренных в данном обзоре заболеваний характерно, что скрининг на них готовы или хотели бы пройти большинство участников исследований. Такие тенденции отмечаются для различных групп высокого риска развития заболеваний, для скрининговых мероприятий разной частоты и для процедур разной степени инвазивности. Однако, изучая отношение пациентов к онкоскринингу, важно понимать, что готовность пройти обследование не означает действительное прохождение него. Основным барьером, препятствующим участию в онкоскрининге на какое-либо заболевание, является недостаточная информированность индивидов о заболевании и скрининге на него. В рамках скрининговых мероприятий и исследований отношения населения к скринингу стоит предоставлять участникам полную информацию, чтобы обеспечивать информированное участие и потенциально увеличивать охват исследуемых пациентов.

Как показывает наше исследование, отношение к онкоскринингу и готовность проходить его имеют различия в разных странах, связанные с их культурными особенностями. В связи с этим, перед реализацией скрининговой программы или исследования имеет смысл узнать, что потенциальные участники исследования знают про скрининг, что может мотивировать их идти на скрининг и что может препятствовать их участию. Возможно, в подобные исследования также стоит включать анализ понимания пациентами понятия «скрининг» в целом, поскольку встречаются работы, в которых некоторые респонденты и информанты не знали, что такое скрининг, какая от него может быть польза и какой от него может быть вред [41, 59].

Нам не удалось найти исследования отношения пациентов к онкоскринингу в России, которые были бы схожими с рассмотренными в этом обзоре иностранными статьями. Наиболее близкая к международной практике попытка измерить участие россиян в скрининговых мероприятиях была предпринята в «Мониторинге общественного здоровья 2022» [60]. В этом исследовании группам респондентов, которым рекомендовано прохождение скрининга на РМЖ, РШМ и колоректальный рак, задавались вопросы о том, проходили ли они соответствующие обследования, а также когда они проходили их в последний раз (если проходили) или почему они не участвовали в скрининге (если не про-

ходили). Оценки распространённости непрохождения скрининговых мероприятий различались между собой: только 14 % женщин старше 40 лет никогда не делали маммографию, в то время как 71 % респондентов того же возраста никогда не проходили ни одного из пяти указанных в опросе исследований на колоректальный рак. При этом различия не найдены в наиболее популярных причинах неучастия в онкоскрининге: россияне либо сами не видели необходимости проходить такие обследования (каждая вторая не делала маммографию по этой причине), либо им никто не говорил о необходимости делать такие обследования (каждая третья не проходила скрининг на РШМ по этой причине). Остаётся неизвестным, что респонденты вкладывали в «отсутствие необходимости проходить скрининг», а также были ли у них какие-либо барьеры, препятствующие их участию в онкоскрининге.

Результаты этого национального мониторинга общественного здоровья могут указывать на особенности информированности об онкоскрининге, готовности участвовать в нём и реальном участии в нём среди российского населения. Мы видим необходимость в более детальном изучении вопросов отношения пациентов к скринингу онкологических заболеваний среди групп риска и населения России в целом посредством количественных и качественных методов анализа, примеры которых собраны в данном обзоре. Подобные исследования не только позволят определить культурные особенности россиян в их отношении к скринингу, но также смогут дополнительно информировать население об онкологическом скрининге.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке государственного задания № FSER-2022-0013 в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Funding

The work was funded by the subsidy allocated for the state assignment in No. FSER-2022-0013 within the framework of the national project «Science and Universities».

Участие авторов

Давитадзе А.П., Денисова Д.А. — концепция и дизайн исследования;

Давитадзе А.П., Волжина Ю.В., Горбачева А.М., Ускова А.И. — подбор и анализ литературы;

Давитадзе А.П., Волжина Ю.В., Горбачева А.М., Денисова Д.А., Ускова А.И. — подготовка рукописи.

Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Author contributions

Davitadze A.P., Denisova D.A. — proposed study concept and design;

Davitadze A.P., Volzhina Yu.V., Gorbacheva A.M., Uskova A.I. — selected and analysed the literature;

Davitadze A.P., Volzhina Yu.V., Gorbacheva A.M., Denisova D.A., Uskova A.I. — wrote the manuscript.

All the authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization Regional Office for Europe. A short guide to cancer screening. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2022;45. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351396/9789289057561-eng.pdf>.
2. Cullati S, Charvet-Bérard AI, Perneger TV. Cancer screening in a middle-aged general population: factors associated with practices and attitudes. BMC Public Health. 2009;9:118. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-118>.
3. Wools A, Dapper EA, Leeuw JRJD. Colorectal cancer screening participation: a systematic review. Eur J Public Health. 2016;26(1):158-68. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv148>.
4. Kolahdooz F, Jang SL, Corriveau A, et al. Knowledge, attitudes, and behaviours towards cancer screening in indigenous populations: a systematic review. Lancet Oncol. 2014;15(11):e504-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70508-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70508-X).
5. Smith J, Dodd RH, Gainey KM, et al. Patient-Reported Factors Associated With Older Adults' Cancer Screening Decision-making: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021;4(11):e2133406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33406>.
6. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
7. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primer. 2019;5(1):66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>.
8. Sechopoulos I, Mann RM. Stand-alone artificial intelligence - The future of breast cancer screening? The Breast. 2020;49:254-60. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.014>.
9. Freeman K, Geppert J, Stinton C, et al. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. BMJ. 2021;374:1872. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1872>.
10. Torres-Mejía G, Smith RA, Carranza-Flores MDLL, et al. Radiographers supporting radiologists in the interpretation of screening mammography: a viable strategy to meet the shortage in the number of radiologists. BMC Cancer. 2015;15(1):410. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1399-2>.
11. European Commission Initiatives on Breast and Colorectal Cancer. Inviting and informing women about screening [Internet]. 2023. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/Invitation-to-screening-and-decision-aid>.
12. Wegwarth O, Widschwendter M, Cibula D, et al. What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries. BMJ Open. 2018;8(12):e023789. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023789>.

13. Mascara M, Constantinou C. Global perceptions of women on breast cancer and barriers to screening. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(7):74. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01069-z>.
14. Seaman K, Dzidic PL, Castell E, et al. A systematic review of women's knowledge of screening mammography. *The Breast*. 2018;42:81-93. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.102>.
15. Noman S, Shahar HK, Abdul Rahman H, et al. The Effectiveness of Educational Interventions on Breast Cancer Screening Uptake, Knowledge, and Beliefs among Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18(1):263. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010263>.
16. Satoh M, Sato N. Relationship of attitudes toward uncertainty and preventive health behaviors with breast cancer screening participation. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01317-1>.
17. Ritchie D, Van Hal G, Van Den Broucke S. Factors affecting intention to screen after being informed of benefits and harms of breast cancer screening: a study in 5 European countries in 2021. *Arch Public Health*. 2022;80(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00902-6>.
18. Özkan İ, Taylan S. Barriers to women's breast cancer screening behaviors in several countries: A meta-synthesis study. *Health Care Women Int*. 2021;42(7-9):1013-43. <https://doi.org/10.1080/07399332.2020.1814777>.
19. Zha N, Alabousi M, Patel BK, et al. Beyond universal health care: barriers to breast cancer screening participation in Canada. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(4):570-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.044>.
20. Lennox-Chhugani N, Chen Y, Pearson V, et al. Women's attitudes to the use of AI image readers: a case study from a national breast screening programme. *BMJ Health Care Inform*. 2021;28(1):e100293. <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2020-100293>.
21. Pesapane F, Rotili A, Valconi E, et al. Women's perceptions and attitudes to the use of AI in breast cancer screening: a survey in a cancer referral centre. *Br J Radiol*. 2023;96(1141):20220569. <https://doi.org/10.1259/bjr.20220569>.
22. Ongena YP, Yakar D, Haan M, et al. Artificial Intelligence in Screening Mammography: A Population Survey of Women's Preferences. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(1):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.09.042>.
23. Steenbergen RDM, Snijders PJF, Heideman DAM, et al. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(6):395-405. <https://doi.org/10.1038/nrc3728>.
24. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2020;52. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107>.
25. World Health Organization. WHO Cervical Cancer Elimination Initiative: from call to action to global movement [Internet]. World Health Organization. 2023;14. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-cervical-cancer-elimination-initiative--from-call-to-action-to-global-movement>.
26. Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2022;10(8):e1115-27. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00241-8).
27. Abu SH, Woldehanna BT, Nida ET, et al. The role of health education on cervical cancer screening uptake at selected health centers in Addis Ababa. Robboy SJ, ed. PLOS ONE. 2020;15(10):e0239580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239580>.
28. Devarapalli P, Labani S, Nagarjuna N, et al. Barriers affecting uptake of cervical cancer screening in low and middle income countries: A systematic review. *Indian J Cancer*. 2018;55(4):318. https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_253_18.
29. Akinlotan M, Bolin JN, Helduser J, et al. Cervical cancer screening barriers and risk factor knowledge among uninsured women. *J Community Health*. 2017;42(4):770-8. <https://doi.org/10.1007/s10900-017-0316-9>.
30. Shin HY, Song SY, Jun JK, et al. Barriers and strategies for cervical cancer screening: What do female university students know and want? *PLOS ONE*. 2021;16(10):e0257529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257529>.
31. Peterson CE, Silva A, Gobin AH, et al. Stigma and cervical cancer prevention: A scoping review of the U.S. literature. *Prev Med*. 2021;153:106849. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106849>.
32. Hamdiui N, Marchena E, Stein ML, et al. Decision-making, barriers, and facilitators regarding cervical cancer screening participation among Turkish and Moroccan women in the Netherlands: a focus group study. *Ethn Health*. 2022;27(5):1147-65. <https://doi.org/10.1080/13557858.2020.1863921>.
33. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325(19):1965. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>.
34. Ely JW, Levy BT, Daly J, et al. Patient beliefs about colon cancer screening. *J Cancer Educ*. 2016;31(1):39-46. <https://doi.org/10.1007/s13187-015-0792-5>.
35. Jimbo M, Sen A, Plegue MA, et al. Correlates of patient intent and preference on colorectal cancer screening. *Am J Prev Med*. 2017;52(4):443-50. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.11.026>.
36. Honein-AbouHaidar GN, Kastner M, Vuong V, et al. Systematic review and meta-study synthesis of qualitative studies evaluating facilitators and barriers to participation in colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(6):907-17. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0990>.
37. Earl V, Beasley D, Ye C, et al. Barriers and facilitators to colorectal cancer screening in african-american men. *Dig Dis Sci*. 2022;67(2):463-72. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06960-0>.
38. Douma LN, Uiters E, Timmermans DRM. Why are the public so positive about colorectal cancer screening? *BMC Public Health*. 2018;18(1):1212. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6106-1>.
39. Hatamian S, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, et al. Barriers and facilitators of colorectal cancer screening in Asia. *Ecancermedicalscience*. 2021;15. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1285>.
40. Al Abdouli L, Dalmook H, Akram Abdo M, et al. Colorectal cancer risk awareness and screening uptake among adults in the United Arab Emirates. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(8). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2343>.
41. Wang H, Roy S, Kim J, et al. Barriers of colorectal cancer screening in rural USA: a systematic review. *Rural Remote Health*. 2019;19(3):5181. <https://doi.org/10.22605/RRH5181>.
42. Osborne J, Flight I, Wilson C, et al. The impact of sample type and procedural attributes on relative acceptability of different colorectal cancer screening regimens. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1825-36. <https://doi.org/10.2147/PPA.S172143>.

43. Almadi M, Alghamdi F. The gap between knowledge and undergoing colorectal cancer screening using the Health Belief Model: A national survey. *Saudi J Gastroenterol*. 2019;25(1):27-39. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_455_18.
44. Denizard-Thompson NM, Miller DP, Snaveley AC, et al. Effect of a digital health intervention on decreasing barriers and increasing facilitators for colorectal cancer screening in vulnerable patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(8):1564-9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1199>.
45. Roberts H, Walker-Dilks C, Sivjee K, et al. Screening high-risk populations for lung cancer: guideline recommendations. *J Thorac Oncol*. 2013;8(10):1232-7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31829fd3d5>.
46. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325(10):962-70. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>.
47. Lung Cancer Initiative. Prevention and Early Detection [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://lung-cancerinitiative.org/prevention>.
48. Ali N, Lifford KJ, Carter B, et al. Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008254. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008254>.
49. Quaife SL, Marlow LAV, McEwen A, et al. Attitudes towards lung cancer screening in socioeconomically deprived and heavy smoking communities: informing screening communication. *Health Expect*. 2017;20(4):563-73. <https://doi.org/10.1111/hex.12481>.
50. Duong DK, Shariff-Marco S, Cheng I, et al. Patient and primary care provider attitudes and adherence towards lung cancer screening at an academic medical center. *Prev Med Rep*. 2017;6:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.01.012>.
51. Smits SE, McCutchan GM, Hanson JA, et al. Attitudes towards lung cancer screening in a population sample. *Health Expect*. 2018;21(6):1150-8. <https://doi.org/10.1111/hex.12819>.
52. Ahmed F. Thematic analysis of smokers' attitudes towards lung cancer screening using spiral CT scanning. *Research Square [Preprint]*. 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1725186/v1>.
53. Jonnalagadda S, Bergamo C, Lin JJ, et al. Beliefs and attitudes about lung cancer screening among smokers. *Lung Cancer*. 2012;77(3):526-31. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.05.095>.
54. Mishra SI, Sussman AL, Murrieta AM, et al. Patient Perspectives on Low-Dose Computed Tomography for Lung Cancer Screening, New Mexico, 2014. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:160093. <https://doi.org/10.5888/pcd13.160093>.
55. Cam NB, Lee YY, Yoon H, et al. Intentions to Undergo Lung Cancer Screening among Korean Men. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6293-8. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.15.6293>.
56. Delmerico J, Hyland A, Celestino P, et al. Patient willingness and barriers to receiving a CT scan for lung cancer screening. *Lung Cancer*. 2014;84(3):307-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.03.003>.
57. Monu J, Triplette M, Wood DE, et al. Evaluating knowledge, attitudes, and beliefs about lung cancer screening using crowdsourcing. *Chest*. 2020;158(1):386-92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.048>.
58. Tseng TS, Gross T, Celestin MD, et al. Knowledge and attitudes towards low dose computed tomography lung cancer screening and smoking among African Americans - a mixed method study. *Transl Cancer Res*. 2019;8(S4):S431-42. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.04.18>.
59. Park J, Lee J, Kim Y. Public opinion on implementing the National Lung Cancer Screening Program in Korea. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(3):1355-67. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-865>.
60. Междисциплинарный центр исследований общественного здоровья. Первый национальный отчёт «Мониторинг общественного здоровья» [Интернет]. [Centre for Public Health Studies. Russian National Health Telephone Survey (RNHTS) [Internet] (In Russ.)]. 2022. [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://monitoring.sechenov.ru/>

Поступила в редакцию 25.07.2023

Прошла рецензирование 30.08.2023

Принята к печати 31.08.2023

Сведения об авторах

Давитадзе Арсен Паатович / Davitadze Arsen Paatovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-3671>, SPIN: 5659-4964.

Волжина Юлия Владимировна / Volzhina Yulia Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3203-9174>.

Горбачева Алиса Михайловна / Gorbacheva Alisa Mikhailovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2376-688X>.

Денисова Дарья Алексеевна / Denisova Daria Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8288-4083>.

Ускова Арина Игоревна / Uskova Arina Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2775-4462>.



Э.К. Макимбетов¹, М.О. Сарытаева², О.А. Сатыбалдиев³, М.Ш. Осомбаев³,
З.П. Камарли¹, Э.Т. Соодонбеков³, А.А. Сорокин¹, К.Д. Абдрасулов³

Заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике

¹Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Международная Высшая Школа Медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

³Национальный центр онкологии и гематологии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

*E.K. Makimbetov¹, M.O. Sarytaeva², O.A. Satybaldiev³, M.Sh. Osombaev³,
Z.P. Kamarli¹, E.T. Soodonbekov³, A.A. Sorokin¹, K.D. Abdrasulov³*

Incidence of colorectal cancer in the Kyrgyz Republic

¹Kyrgyz-Russian Slavic university, Bishkek, the Kyrgyz Republic

²International Higher School of Medicine, Bishkek, the Kyrgyz Republic

³National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, the Kyrgyz Republic

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности видом рака и второй по значимости причиной смертности от рака в мире: по оценкам, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 1,9 млн. новых случаев и около 881 000 смертей. Эпидемиология КРР значительно различается в разных регионах мира, а также между различными возрастными, гендерными и расовыми группами. В этой статье мы обсуждаем заболеваемость КРР населения в Кыргызской Республике. Были изучены 3 150 первичных случаев КРР за 10 лет (2010–2019 гг.) по данным популяционного регистра, где были собраны все случаи заболевания. Использованы стандартные методы оценки динамических рядов. Подсчитаны грубые и стандартизованные (мировой стандарт) показатели заболеваемости КРР. Грубый показатель заболеваемости КРР был зарегистрирован на уровне 5,3 на 100 тыс. населения. Стандартизованный показатель заболеваемости КРР зарегистрирован на уровне 7,1 на 100 тыс. популяции. Соотношение по полу мужчины / женщины составило 0,92. Относительно высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в г. Бишкеке и Чуйской области — 9,6 и 8,1 на 100 тыс. соответственно. В динамике темп роста показателя за 10 лет составил 110,4 %. Заболеваемость КРР по сравнению с развитыми странами мира значительно ниже, однако сопоставима с некоторыми развивающимися регионами Азии.

Ключевые слова: колоректальный рак; эпидемиология; заболеваемость; показатель; грубый; интенсивный; стандартизованный; пол; возраст; вариативность

Для цитирования: Макимбетов Э.К., Сарытаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Осомбаев М.Ш., Камарли З.П., Соодонбеков Э.Т., Сорокин А.А., Абдрасулов К.Д. Заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1031–1038. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1031-1038

Colorectal cancer (CRC) is the third most common type of cancer and the second leading cause of cancer deaths in the world: an estimated 1.9 million new cases and about 881,000 deaths were reported worldwide in 2020. The epidemiology of CRC varies significantly in different regions around the world and between different age, gender and racial groups. This article discusses CRC incidence in the Kyrgyz Republic. We studied 3150 primary cases of CRC over 10 years (2010–2019) from a population-based registry that collected all cases. Standard methods of dynamic series estimation were used. Crude and standardised (world standard) incidence rates of CRC were calculated. The crude incidence rate of CRC was recorded at 5.3 per 100,000 population. The standardised incidence rate of CRC was recorded at 7.1 per 100,000 population. The male/female sex ratio was 0.92. Bishkek city and Chui region have relatively high incidence rates of 9.6 and 8.1 per 100,000 respectively. The growth rate of the indicator for 10 years was 110.4 %. CRC incidence is much lower compared to the developed countries, but comparable to some developing regions in Asia.

Keywords: colorectal cancer; epidemiology; indicator; crude; intensive; standardized; gender; age; variability

For citation: Makimbetov EK, Sarytaeva MO, Satybaldiev OA, Osombaev MSh, Kamarli ZP, Soodonbekov ET, Sorokin AA, Abdrasulov KD. Incidence of colorectal cancer in the Kyrgyz Republic. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1031–1038 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1031-1038

✉ Контакты: Макимбетов Эмил Кожошович, makimbetovemil@rambler.ru

Введение

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 1 931 590 впервые зарегистрированных слу-

чаев колоректального рака (КРР). Грубый или интенсивный показатель заболеваемости КРР составил 24,8 на 100 000, а стандартизованные (мировое население) 22,4 на 100 тыс. [1]. Самые

высокие уровни заболеваемости раком ободочной кишки были зарегистрированы в 2020 г. в странах Южной Европы (25,3 — у мужчин) и в Австралии, Новой Зеландии (19,9 — у женщин). Средние уровни (10–14 — у мужчин и 6–8 — у женщин) показателя заболеваемости раком этой локализации были зарегистрированы в Юго-Восточной Азии, Южной Америке и Полинезии. Самые низкие уровни заболеваемости (2,9–6,7 — у мужчин и 2,3–5,4 — у женщин) раком ободочной кишки были отмечены в странах Африки, Южной и Центральной Азии [2].

В Российской Федерации уровень заболеваемости КРР довольно высокий: в 2016 г. его доля составила 11,5 % (объединенный показатель рака ободочной кишки, прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса) среди всех случаев онкологических болезней. Отмечен также высокий прирост показателя за последние десять лет (в среднем 24,5 %). Внедрение скрининговых мероприятий привело к тому, что увеличение заболеваемости оказалось больше в возрастной группе до 60 лет. К сожалению, в России, как и большинстве стран СНГ, страдает ранняя диагностика КРР. Так, менее половины выявленных заболеваний приходится на долю локализованного (I–II стадии) рака, а при раке прямой кишки в 46,9 % случаев диагноз установлен на III–IV стадиях [3, 4, 5]. В структуре онкологической заболеваемости России в 2020 г. ободочная кишка (7,2 %) занимала третье, а прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус — шестое место (5,1 %). Отмечается рост показателей. Если в 2010 г. показатель заболеваемости раком ободочной кишки составил 23,24, то в 2020 г. он был зарегистрирован на уровне 27,21 (прирост 30,6 %). Касательно рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 18,02 и 19,40 соответственно (прирост 17,75 %). Заболеваемость в старших возрастных группах высокая — 161,27 (70–74 года), 177,20 (75–79 лет) и 175,84 (80–84 года) [6].

Отмечается также вариабельность КРР по полу: КРР развивается у мужчин примерно на 40 % чаще, чему у женщин [11, 12].

Некоторыми исследователями описана тенденция к изменению возраста при постановке диагноза КРР, в частности, его снижение. Это конечно вызывает опасения, т. к. затрагивает трудоспособный возраст. Все чаще стали регистрировать КРР в относительно молодом возрасте (50–60 лет, а не в 65 лет и старше) [13]. Это связано не с истинным омоложением возраста при КРР, а с улучшением диагностики вследствие скрининга в определенных группах популяции. Также отмечено, что для определенного возраста характерна конкретная локализация опухоли. Так, примерно у трети больных КРР

женского пола до 50 лет чаще новообразования встречаются в проксимальном отделе ободочной кишки, тогда как у женщин в пожилом возрасте КРР в этом отделе встречается в два раза чаще [14].

Социально-экономические факторы связаны с заболеваемостью КРР сложными и изменчивыми путями. Заболеваемость КРР в последние годы изменилась существенно, что связано со скрининговыми мероприятиями (кал на скрытую кровь, колоноскопия) в определенных возрастных группах населения [15, 16]. Эти изменения коснулись многих аспектов организации онкологической помощи пациентам с КРР. Во многих развитых странах мира за последние 20 лет отмечено снижение показателей заболеваемости КРР (в среднем приблизительно на 3 % в год) [17].

Остается спорным вопрос о том, может ли изменение веса повлиять на риск развития КРР и смертность. Целью исследования J.B. Li и соавт. (2019) была количественная оценка взаимосвязи между индексом массы тела (ИМТ) и риском КРР. В общей сложности в рамках программы скрининга было обследовано 81 388 человек без признаков КРР в возрасте от 55 до 74 лет. Позже был зарегистрирован 241 новый случай КРР, 648 смертей, связанных с раком, и выявлен 2361 случай смерти от всех причин. В целом, авторы показали, что уменьшение массы тела более чем на 5 % достоверно снижает риск развития смерти от всех причин, в т. ч. КРР [18]. О влиянии диеты, факторов питания и физической активности на распространенность КРР свидетельствуют и другие работы авторов [19, 20, 21, 22].

Цель исследования — изучить заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике (КР).

Материал и методы

Материалом исследования явились данные популяционного регистра, расположенного в Национальном центре онкологии и гематологии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, о 3 150 случаях КРР, впервые зарегистрированных в КР за период с 2010 по 2019 гг. (10 лет). Источником информации явились данные официальных источников по материалам специализированных и неспециализированных медицинских учреждений республики. Сбор данных осуществлялся по материалам специальных форм. Учет осуществлялся на основе заполнения учетной формы «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» — форма № 090/у. Извещение заполняется всеми врачами медицинских организаций всех ведомств, любой подчиненности, формы собственности на каждый вновь выявленный (впервые в жизни диагностированный) случай заболевания раком или другим злокачественным новообразованием. Онкологические учреждения (Ошский межобластной онкологический центр, онкологи-

ческие отделения гг. Джалал-Абада, Каракола и Токмака) после проверки и оперативного использования «Извещений», присоединяли к ним «Извещения», составленные в самом учреждении, и не позднее 10 числа следующего за отчетным месяцем пересылали копии всех «Извещений» в Национальный центр онкологии и гематологии (г. Бишкек). В областных (региональных) и городских онкологических центрах осуществляется контроль за поступлением «Извещений» из организаций других ведомств, а также посмертно выявленных заболеваний путем сопоставления данных с материалами ЗАГСов.

Подсчитаны грубые и стандартизованные (мировое население), по возрастные, а также выровненные показатели заболеваемости КРР по возрастным группам, регионам и полу. Для расчета показателей заболеваемости данные о численности населения получены из Национального статистического комитета. Для расчета заболеваемости брали среднегодовую численность населения (численность на 1 января актуального года плюс численность на 1 января следующего разделенную на два).

Для подсчета достоверности величин в сравниваемых независимых группах использована программа VassarStat с вычислением критерия z .

Результаты

За исследуемый период времени всего зарегистрировано 3 150 первичных случаев КРР (оба пола). Наибольшее число больных было выявлено в возрастной группе 65 лет и старше — 1 294 (41,1 %). В возрасте 55–59 лет и 50–64 лет было зарегистрировано 504 и (16,0 %) и 495 (15,7 %) случаев КРР соответственно. Меньше всего пациентов было зарегистрировано в возрасте до 30 лет (48 или 1,5 %). Количество больных по годам было неравномерным и колебалось от 96 в 2011 г. до 154 в 2019 г. Среднегодовое число больных (оба пола) КРР составило 315.

При распределении по полу пациентов мужского пола было 1 507 (47,8 %), а женского —

1 643 (52,2 %). Соотношение по полу мужчины / женщины составило 0,92. В динамике количество больных с КРР из года в год росло (мужчин с 115 в 2010 г. до 163 в 2019 г. и женщин с 146 до 178 соответственно). Пациентов женского пола в возрасте старше 50 лет (1398 или 85,1 %) было достоверно больше, чем мужского (1 221 или 81 %). Об этом свидетельствовало значение критерия $z = 3,045$ ($p = 0,0012$). В табл. 1 показаны грубые показатели заболеваемости КРР по регионам и в республике в целом.

Из табл. 1 видно, что грубые показатели заболеваемости КРР были относительно высокими в г. Бишкеке и колебались от 8,1 (95 % ДИ 6,6–9,9) на 100 тыс. населения в 2018 г. до 11,7 (95 % ДИ 9,7–14,0) в 2010 г. Показатели заболеваемости имели тенденцию к снижению, что было статистически достоверно. Об этом свидетельствовало то, что значения доверительных интервалов за первый и заключительный годы исследования не пересекались.

В Чуйской области грубый показатель заболеваемости КРР колебался от 5,8 (95 % ДИ 4,4–7,6) в 2010 г. до 10,2 (95 % ДИ 8,4–12,5) в 2014 г. Темп прироста показателя заболеваемости за 10 лет составил 8,43 %.

В других областях КР показатели заболеваемости КРР были относительно низкими и статистически достоверной тенденции к снижению или повышению значений за исследуемый период времени не выявлено.

В табл. 2 представлены данные о средних значениях или числе заболевших КРР, среднегодовая численность популяции в регионах и грубые показатели в целом.

Таблица 1. Грубые показатели заболеваемости КРР по регионам (2010–2019 гг.) (оба пола)

Регион	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
г. Бишкек	11,7	9,5	10,2	9,0	10,5	10,4	10,0	9,2	8,1	8,3
95 % ДИ	9,7–14,0	7,7–11,6	8,3–12,4	7,3–11,0	8,7–12,6	8,6–12,5	8,3–12,1	7,5–11,2	6,6–9,9	6,8–9,2
г. Ош	5,0	6,2	6,2	5,3	6,4	5,2	6,2	4,6	8,2	5,0
95 % ДИ	3,0–8,4	3,9–10,0	3,9–10,0	3,2–8,7	4,0–10,1	3,1–8,5	3,9–9,6	2,7–7,7	5,5–11,9	3,1–8,1
ЧО	5,8	7,3	7,9	9,0	10,2	8,7	8,3	8,4	8,1	8,4
95 % ДИ	4,4–7,6	5,7–9,3	6,2–10,0	7,2–11,1	8,4–12,5	7,0–10,8	6,7–10,3	6,8–10,4	6,5–10,0	6,8–10,4
ИКО	3,6	7,4	6,7	5,0	6,3	6,2	6,4	8,2	4,9	5,5
95 % ДИ	2,2–5,8	5,3–10,2	4,7–9,4	3,4–7,4	4,4–8,9	4,4–8,8	4,5–9,0	6,0–11,0	3,3–7,2	3,8–7,9
НО	5,4	2,3	1,5	5,2	8,1	3,6	5,8	3,9	3,5	4,9
95 % ДИ	3,2–8,9	1,0–4,9	0,6–3,8	3,1–8,5	5,4–12,1	2,0–6,6	3,6–9,2	2,2–6,9	1,9–6,3	2,9–8,0
ТО	3,9	2,1	4,7	1,2	3,8	1,6	5,6	1,6	2,3	4,2
95 % ДИ	2,1–7,3	0,9–4,9	2,6–8,2	0,4–3,6	2,0–7,1	0,6–4,1	3,4–9,2	0,6–4,0	1,1–4,9	2,4–7,3
ЖАО	3,2	1,8	3,8	3,2	2,4	2,9	3,0	3,0	3,2	3,1
95 % ДИ	2,3–4,5	1,2–2,8	2,8–5,1	2,3–4,4	1,6–3,6	2,1–4,1	2,1–4,1	2,2–4,1	2,4–4,4	2,3–4,3
ОО	3,0	3,0	3,3	3,8	4,6	3,6	3,7	3,9	4,4	4,2
95 % ДИ	2,1–4,1	2,2–4,2	2,4–4,5	2,8–5,0	3,5–6,0	2,7–4,8	2,8–4,9	3,0–5,1	3,4–5,6	3,2–5,4
БО	2,1	0,9	2,4	3,2	2,8	2,3	4,1	1,8	5,2	3,2
95 % ДИ	1,1–3,9	0,3–2,3	1,4–4,3	2,0–5,3	1,6–4,9	1,3–4,0	2,6–6,2	1,0–3,4	3,6–7,5	2,0–5,1
КР	4,8	4,7	5,4	5,4	6,3	5,4	5,8	5,3	5,5	5,3
95 % ДИ	4,3–5,4	4,2–5,3	4,8–6,0	4,8–6,0	5,7–6,9	4,8–6,0	5,2–6,4	4,8–5,9	4,9–6,0	4,8–5,9

Таблица 2. Число заболевших, численность населения и грубые показатели заболеваемости КРР по регионам за 10 лет (оба пола)

Регион	Число заболевших (среднее)	Население (среднее)	Грубый показатель (95 %ДИ)
г. Бишкек	89,6	931 534	9,7 (7,9–11,9)
г. Ошская область	15,8	270 570	5,9 (3,6–9,6)
Чуйская область	71,4	867 220	8,2 (6,5–10,3)
Иссык-Кульская область	27,9	462 403	6,1 (4,2–8,8)
Нарынская область	12,0	272 232	4,4 (2,5–7,7)
Таласская область	7,6	245 020	3,3 (1,7–6,5)
Жалал-Абадская область	33,1	1 109 355	3,0 (2,1–4,2)
Ошская область	45,3	1 209 572	3,7 (2,8–5,0)
Баткенская область	13,5	473 480	2,9 (1,8–4,9)
Кыргызская Республика	315	5 849 444	5,4 (4,8–6,0)

Таблица 3. Стандартизованные (мировое население) показатели заболеваемости КРР по регионам КР (2010–2019 гг.)

Регион	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Бишкек	13,8	13,3	12,9	12,4	11,9	11,4	10,9	10,4	10,0	9,5
95 % ДИ	(11,7–16,3)	(11,2–15,7)	(10,9–15,3)	(10,4–14,8)	(10,0–14,0)	(9,6–13,5)	(9,1–13,0)	(8,6–12,6)	(8,2–12,1)	(7,7–11,6)
г. Ош	8,9	8,8	8,7	8,6	8,4	8,3	8,2	8,1	8,0	7,8
95 % ДИ	(7,2–10,9)	(7,1–10,8)	(7,1–10,7)	(7,0–10,5)	(6,8–10,4)	(6,7–10,3)	(6,6–10,2)	(6,5–10,1)	(6,4–9,9)	(6,3–9,7)
ЧО	8,3	8,3	8,4	8,5	8,6	8,7	8,8	8,8	8,9	9,0
95 % ДИ	(6,7–10,3)	(6,7–10,3)	(6,8–10,4)	(6,9–10,5)	(7,0–10,5)	(7,1–10,7)	(7,1–10,8)	(7,1–10,8)	(7,2–10,9)	(7,3–11,1)
ИКО	7,0	7,0	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1
95 % ДИ	(5,5–8,8)	(5,5–8,8)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)	(5,6–8,9)
НО	5,2	5,3	5,4	5,5	5,5	5,6	5,7	5,8	5,9	6,0
95 % ДИ	(4,0–6,8)	(4,1–6,9)	(4,2–7,0)	(4,2–7,1)	(4,2–7,1)	(4,3–7,2)	(4,4–7,3)	(4,5–7,4)	(4,6–7,5)	(4,7–7,6)
ТО	4,4	4,3	4,3	4,2	4,2	4,1	4,1	4,0	4,0	3,9
95 % ДИ	(3,3–5,9)	(3,2–5,7)	(3,2–5,7)	(3,1–5,6)	(3,1–5,6)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,4)	(3,0–5,4)	(2,9–5,3)
ЖАО	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1	4,1
95 % ДИ	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)	(3,0–5,5)
ОО	4,8	4,9	5,0	5,2	5,3	5,4	5,6	5,7	5,8	6,0
95 % ДИ	(3,6–6,3)	(3,7–6,4)	(3,8–6,5)	(4,0–6,8)	(4,1–6,9)	(4,2–7,0)	(4,3–7,2)	(4,4–7,3)	(4,5–7,4)	(4,7–7,7)
БО	2,5	2,8	3,1	3,3	3,6	3,9	4,1	4,4	4,7	4,9
95 % ДИ	(1,7–3,7)	(1,9–4,0)	(2,2–4,4)	(2,4–4,6)	(2,6–4,9)	(2,9–5,3)	(3,0–5,5)	(3,3–5,9)	(3,5–6,2)	(3,7–6,4)
КР	7,2	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,0	7,0
95 % ДИ	(5,8–9,0)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,7–8,9)	(5,6–8,8)	(5,6–8,8)

Среди регионов на первом месте находился г. Бишкек с показателем 9,7 (95 % ДИ 7,9–11,9), на втором — Чуйская область — 8,2 (95 % ДИ 6,5–10,3) и на третьем — Иссык-Кульская область — 6,1 (95 % ДИ 4,2–8,8). Относительно высоким оказался грубый показатель заболеваемости КРР в г. Оше — 5,9 (95 % ДИ 3,6–9,6). Самый низкий уровень заболеваемости КРР был зарегистрирован в Баткенской области КР с показателем 2,9 (95 % ДИ 1,8–4,9) на 100 тыс. популяции. В других областях КР (Нарынской, Ошской, Таласской и Жалал-Абадской) уровень заболеваемости (грубый показатель) колебался от 3,0 до 4,4 на 100 тыс. населения.

По регионам отмечено неравномерное распространение КРР: наибольшее количество случаев за 10 лет отмечается в г. Бишкеке — 896 (28,4 %), Чуйской — 714 (22,7 %), Ошской — 453 (14,4 %) и Жалал-Абадской — 331 (10,5 %) областях, и несколько реже в Иссык-Кульской области — 279 (8,9 %), г. Оше — 158 (5,0 %) и

Баткенской областях — 135 (4,3 %). Наименьшее число больных КРР зарегистрировано в Таласской области — 76 (2,4 %).

В табл. 3 представлены в стандартизованные (мировое население по Segi) показатели заболеваемости КРР по регионам КР (2010–2019 гг.).

Стандартизованные (мировое население) показатели заболеваемости были наиболее высокими в г. Бишкеке — 11,65 (95 % ДИ 11,7–16,3) на 100 тыс., с колебаниями от 9,5 (95 % ДИ 7,7–11,6) в 2019 г. до 13,8 в 2010 г. Темп убыли составил за 10 лет 31,8 %. Однако в Баткенской и Ошской областях стандартизованные показатели, наоборот, выросли на 196 % и 125 % соответственно.

Как видно из табл. 2 в целом по КР отмечается незначительное снижение показателей заболеваемости КРР, однако по 4 регионам (Чуйская, Нарынская, Ошская и Баткенская области) отмечается учащение данной патологии.

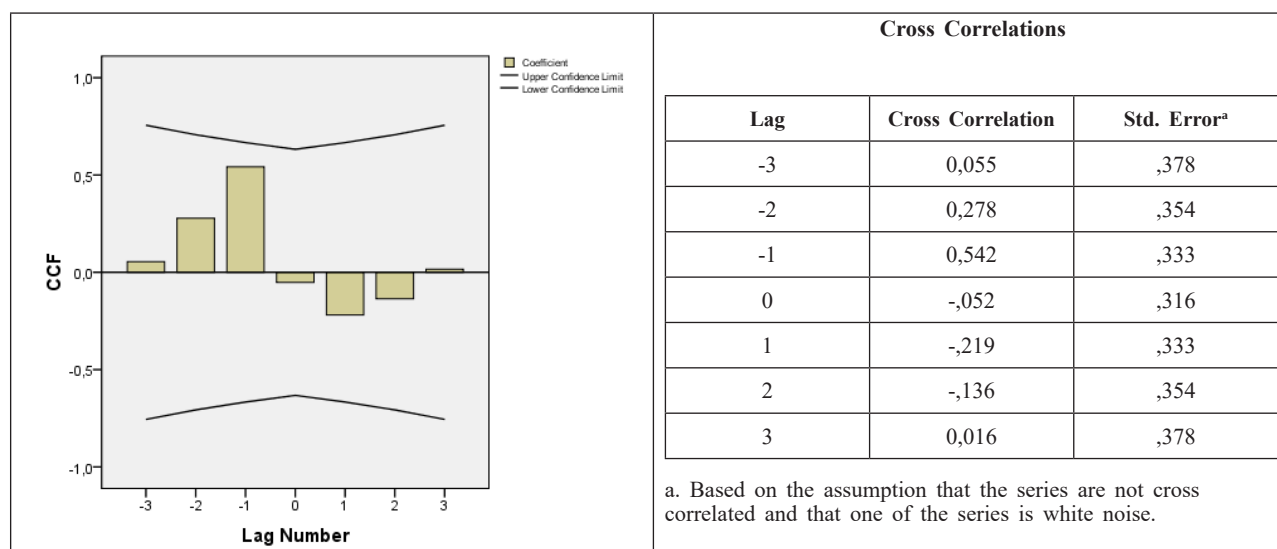


Рис. 1. Корреляция показателей заболеваемости КРР между г. Бишкеком и Чуйской областью

Таблица 4. Корреляция показателей заболеваемости КРР по регионам КР (2010–2019 гг.)

	Бишкек	Ош	Чуй_обл	Иссык_обл	Нарын_обл	Талас_обл	Ж-абад_обл	Ош_обл	Баткен_обл
Бишкек	1		0,542 Лар = -1 P > 0,05		0,527 Лар = 0 P > 0,05				
Ош		1				0,759 Лар = -2 P < 0,05			0,746 Лар = 0 P < 0,05
Чуй_обл			1		0,507 Лар = 1 P > 0,05			0,803 Лар = 0 P < 0,05	
Иссык_обл				1			0,829 Лар = 1 P < 0,05		0,675 Лар = 1 P < 0,05
Нарын_обл					1		0,582 Лар = 1 P > 0,05		
Ж_абад_обл							1		0,593 Лар = 0 P > 0,05
Ош_обл							0,496 Лар = 0 P > 0,05	1	0,749 Лар = 0 P < 0,05

Примечание: p > 0,05 — связь статистически не значима; p < 0,05 — связь статистически значима; пустые ячейки — коэффициенты корреляции слишком малы.

Таблица 5. Повозрастные показатели заболеваемости КРР в КР (2010-2019 гг.)

Возр. группы	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Средн. за 10 лет
до 30	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1
30-34	1,3	0,8	1,2	0,7	1,2	1,6	2,1	1,0	0,9	2,4	1,3
35-39	2,9	1,2	1,4	2,0	1,1	4,1	2,4	2,8	2,5	1,4	2,2
40-44	3,1	3,4	5,8	3,6	2,7	3,0	3,3	3,8	4,3	4,2	3,7
45-49	6,9	4,9	8,9	7,9	7,2	7,8	8,3	5,3	7,5	5,0	7,0
50-54	8,7	15,2	12,6	13,2	12,3	5,5	9,9	11,0	14,4	11,2	11,4
55-59	24,1	21,3	24,5	25,5	24,2	19,3	23,3	21,9	22,0	15,5	22,2
60-64	24,7	37,6	32,6	30,3	42,8	33,7	29,3	31,5	27,2	27,2	31,7
65+	48,9	40,1	47,2	50,0	58,5	54,2	53,3	45,5	44,5	49,8	49,2

Был проведен кросс-корреляционный анализ показателей заболеваемости КРР между изучаемыми регионами. При этом показано, что между ними имелись значительные связи. На рис. 1 показана корреляция между г. Бишкеком и Чуйской областью. Максимальная корреляция — 0,542. Сдвиг 1 год в прошлое. Можно предположить, что сначала изменения наступают в г. Бишкеке, а потом через год в Чуйской области. Связь заболеваемости в г. Бишкеке с другими регионами не просматривается. Связь между г. Ошем и Чуйской областями не определялась. Однако между г. Ош и Таласской областью существует связь заболеваемости со сдвигом -2 года. Связь довольно сильная 0,759. Также сильная связь г. Оша с Баткенской областью (0,746). Сильная корреляция отмечена при сравнении Чуйской и Ошской областями (0,803).

Общие корреляционные связи показателей заболеваемости КРР представлены в табл. 4.

В табл. 5 представлены повозрастные показатели заболеваемости КРР в КР. Наиболее высокими оказались показатели в следующих возрастных группах: 60–64 года — 49,2‰, затем 55–59 лет (22,2‰). На третьем месте находилась возрастная группа 50–54 года, где показатель был зарегистрирован на уровне 11,4‰.

Обсуждение

Колоректальный рак является одним из распространенных видов злокачественных новообразований, неравномерно распределенных по миру. Имеются регионы с высоким, средним и низким уровнями заболеваемости КРР. В некоторых странах Запада наблюдается тенденция к снижению показателей заболеваемости КРР, однако в большинстве стран мира, в т. ч. в Кыргызстане, имеется тенденция к росту заболеваемости. Этиология КРР изучена довольно хорошо, однако многие аспекты этой патологии еще не до конца исследованы. Известны следующие факторы риска возникновения КРР: пожилой возраст, ожирение, характер питания, семейная предрасположенность, вредные привычки (курение, алкоголь), диффузный полипоз кишки и некоторые другие.

В литературе описана этническая или расовая вариабельность в распространении КРР. Так, у представителей негроидной расы уровни заболеваемости зарегистрированы на высоких уровнях, тогда как среди азиатов они наиболее низкие. В США заболеваемость КРР среди белых жителей не латиноамериканского происхождения ниже, чем среди представителей негроидной расы.

Одной из возможных причин данной тенденции является изменение характера питания в

сторону повышения потребления красного мяса и недостаточным содержанием в рационе фруктов и овощей. Немаловажную роль имеет «вестернизация» образа жизни, снижение физической активности. Одним из значимых факторов, влияющих на истинные показатели заболеваемости КРР, является состояние онкологической помощи конкретного государства, а именно наличие популяционного ракового регистра.

В данной статье мы впервые представляем данные о динамике заболеваемости КРР в Кыргызской Республике на основе данных Национального популяционного регистра. Уровень заболеваемости колоректальным раком в Кыргызстане был относительно низким, по сравнению с Россией или другими странами Европы. Стандартизованный показатель был равен 7,1 (оба пола). По данным Globocan (2020), заболеваемость в странах Южной и Центральной Азии равна 6,6 у мужчин и 4,4 у женщин на 100 тыс. соответственно [23]. В Республике Казахстан заболеваемость колоректальным раком составила 15,5 за период с 2004 по 2013 гг. и была в два раза выше, чем в Кыргызстане. В некоторых областях, например, в Павлодарской и Восточно-Казахстанской, были зарегистрированы очень высокие показатели заболеваемости — 34,2 и 32,2 на 100 тыс. соответственно. В динамике заболеваемости КРР в Кыргызстане за исследуемый период времени достоверно не увеличилась. Возможно, это связано с миграционными процессами и возрастно-этническим составом населения. Известно, что большая часть трудоспособного населения кыргызов и европейских национальностей выехали из страны. Омолождение заболеваемости КРР не наблюдалось, до 50 лет отмечалось только снижение повозрастных показателей (среди возрастной группы 45–49 изменения показателей находятся в пределах статистической погрешности), среди лиц в возрасте 50–64 года, возможно, имел значение фактор более интенсивного проведения профилактических мероприятий.

Преимуществом представленного исследования является то, что оно основано на достоверных и полных данных о всех случаях КРР за исследуемый период времени. Ограничением данного исследования является, по нашему мнению, относительно малый срок наблюдения, а также отсутствие данных о показателях смертности. Также в Кыргызстане не проводится скрининг на КРР.

Дальнейшие исследования необходимо направить на изучение причины большого разброса в уровнях заболеваемости, для этого будут проанализированы показатели смертности и одногодичной летальности. Также необходимо направить усилия на дальнейшее улучшение

регистрации первичных случаев КРР, обязательной регистрации всех случаев как при жизни, так и посмертно, в т. ч. в группе больных, обратившихся за медицинской помощью в частные клиники и зарубежные центры. Свидетельством этого являются многочисленные случаи выезда пациентов в Турцию и Индию. После подробного изучения данных факторов, будет проведен повторный анализ заболеваемости и смертности от КРР в КР.

Выводы

Темп роста грубого показателя заболеваемости КРР в КР за 10 лет составил 110,4 %. Причем данное повышение было наиболее выраженным в Ошской (141,3 %), Баткенской (140,0 %) и Чуйской (143,1 %) областях. Стандартизованный показатель заболеваемости КРР в целом по республике был стабильным. Однако в некоторых регионах имел стойкую тенденцию к повышению уровня заболеваемости. Для выяснения истинных закономерностей распространения и динамики КРР в Кыргызстане необходимо продолжить эпидемиологические исследования с подсчетом показателей смертности и использованием аналитических методов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Colorectal cancer. Globocan 2020 [Internet]. IARC. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf.
- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(1):17-29 [Krashenkov OP, Ivannikov IO, Konstantinova YuS, et al. Modern approaches to the organization of oncological care for patients with colorectal cancer (literature review). *Evidence-based gastroenterology*. 2021;10(1):17-29 (In Russ.)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018 [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2018 (In Russ.)].
- Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. Часть I. 2015:223 [Merabishvili VM. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies): A guide for doctors. Second edition, expanded. Part I. 2015:223 (In Russ.)].
- 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 neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova, eds. M.:P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2021:252 (In Russ.)].
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>.
- Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска. *Поволжский онкологический вестник*. 2021;12(4):1-12 [Starostin RA, Gataullin BI, Valitov BR, Gataullin IG. Colorectal cancer: epidemiology and risk factors. *Volga Oncological Bulletin*. 2021;12(4):1-12 (In Russ.)].
- Bray F. Transitions in human development and the global cancer burden. *World Cancer Report 2014*. Steward BW, Wild CP, eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014;54-68.
- Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021;14(10):101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>.
- Злокачественные новообразования в России в 2019 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. 2020:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova, eds. Moscow:P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2020:252 (In Russ.)].
- Старостин Р.А., Афанасьева З.А., Старостина М.А. Эпидемиология колоректального рака в Республике Татарстан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;89(5):32-37 [Starostin RA, Afanasyeva ZA, Starostina MA. Epidemiology of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;89(5):32-37 (In Russ.)].
- Yang Y, Han, Li X, Huang A, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China. *Chin J Cancer Res*. 2020. 31;32(6):729-741. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.06>.
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0).

15. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2436-46. <https://doi.org/10.1002/ijc.30382>.
16. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-349.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>.
17. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(3):145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>.
18. Li JB, Luo S, Wong MCS, et al. Longitudinal associations between BMI change and the risks of colorectal cancer incidence, cancer-related and all-cause mortality among 81,388 older adults: BMI change and the risks of colorectal cancer incidence and mortality. *BMC Cancer*. 2019;11(1):1082. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6299-4>.
19. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. *J Nutr*. 2020;150(4):663-671. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>.
20. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164. <https://doi.org/10.3390/nut11010164>.
21. Zaridze D, Filipchenko V, Kustov V, et al. Diet and colorectal cancer: results of two case-control studies in Russia. *Eur J Cancer*. 1992;29A(1):112-5. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90586-5](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90586-5).
22. Bardou M, Rouland A, Martel M, et al. Review article: obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(3):407-418. <https://doi.org/10.1111/apt.17045>.
23. Турбекова М.Н., Камхен В.Б. Региональные особенности эпидемиологии колоректального рака в Казахстане. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;11(часть 1):52-53 [Turbekova MN, Kamhen VB. Regional peculiarities of colorectal cancer epidemiology in Kazakhstan. *International Journal of Experimental Education*. 2015;11(part 1):52-53 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 04.05.2023
 Прошла рецензирование 22.09.2023
 Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Макимбетов Эмил Кожошович / Makimbetov Emil Kozhoshovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1580-3530>, SPIN-код: 8410-5230, AuthorID: 956808.

Сарытаева Мунира Омурзаковна / Sarytaeva Munira Omurzakovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1656-127X>, SPIN-код: 6036-9633.

Сатыбалдиев Омурбек Абдрахманович / Satybaldiev Omurbek Abdrakhmanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8075-9278>.

Осомбаев Муратбек Шаршембиевич / Osombayev Muratbek Sharshembievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6091-3723>.

Камарли Закир Пашаевич / Kamarli Zakir Pashaevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-4091-2631>, SPIN-код: 8604-0170, AuthorID: 336386.

Соодонбеков Энвер Тентиевич / Soodonbekov Enver Tentievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7717-0265>.

Сорокин Александр Анатольевич / Sorokin Alexander Anatolyevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-8085>.

Абдрасулов Каныбек Дуйшобекович / Abdrasulov Kanybek Duishobekovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9920-4534>.



*Р.В. Новиков^{1,2}, О.И. Пономарева¹, С.Н. Новиков¹, Е.Е. Самарцева¹,
В.К. Карандашов², В.В. Протошчак², А.И. Арсеньев^{1,3}, Н.Д. Ильин¹, Ю.О. Мережко¹,
С.М. Гозалишвили², Н.Ю. Игловиков²*

МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на основе синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы

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

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

R.V. Novikov^{1,2}, O.I. Ponomareva¹, S.N. Novikov¹, E.E. Samartseva¹, V.K. Karandashov²,
V.V. Protoshchak², A.I. Arsenyev^{1,3}, N.D. Ilyin¹, Yu.O. Merezhko¹, S.M. Gozalishvili², N.Yu. Iglovikov²

MRI Findings of the Results of Transperineal Insertion of a «Spacer» Based on Synthetic Collagen of Animal Origin to Optimize Radiation Treatment of Prostate Cancer

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценка результатов имплантации коллагенового спейсера с помощью анализа магнитно-резонансных изображений (МРТ).

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных раком предстательной железы, которым перед проведением стереотаксической лучевой терапии вводился спейсер между предстательной железой и прямой кишкой. Спейсер на основе синтетического коллагена животного происхождения устанавливался по стандартной методике под УЗИ контролем. Во всех случаях после установки спейсера выполнялась топометрическая МРТ.

Результаты. Представлены стандартные подходы к оценке качества при введении спейсера с помощью контрольной топометрической МРТ. Представлены возможные варианты успешной, удовлетворительной и неудовлетворительной установки спейсера. Из 50 случаев введения спейсера в 2 наблюдения отмечены осложнения — введение спейсера в стенку прямой кишки. При использовании спейсера на основе животного коллагена указанные осложнения не имели клинических проявлений и не повлияли на тактику лечения больных.

Выводы. В работе представлены типичные МР-изображения, которые подтверждают эффективность и безопасность использования первого отечественного спейсера на основе коллагена животного происхождения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; спейсер; коллаген; лучевая токсичность; лучевой проктит

Для цитирования: Новиков Р.В., Пономарева О.И., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Карандашов В.К., Протошчак В.В., Арсеньев А.И., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Гозалишвили С.М., Игловиков Н.Ю. МР-семиотика результатов трансперинеального введения «спейсера» на осно-

Aim. To evaluate the results of collagen spacer implantation, using magnetic resonance image (MRI) analysis.

Materials and methods. The study included 50 patients with localized prostate cancer who had a spacer placed between the rectum and prostate before stereotactic radiotherapy (SRT) was performed. Introduction of the spacer based on synthetic collagen of animal origin was conducted according to the standard procedure under US control. In all cases, topometric MRI was done after spacer placement.

Results. We conducted standard procedure to assess the quality of the spacer insertion using MRI imaging that represent various cases of excellent, acceptable and unsatisfactory spacer placement. Complications occurred in 2 out of 50 cases, specifically related to inserting an animal collagen-based spacer into the rectum wall. These complications did not manifest clinically and did not affect the treatment strategy.

Conclusion. Presented MRI images illustrate efficacy and safety of collagen spacers in routine clinical practice.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; spacer; collagen; radiation toxicity; radiation proctitis

For citation: Novikov RV, Ponomareva OI, Novikov SN, Samartseva EE, Karandashov VK, Protoshchak VV, Arsenyev AI, Ilyin ND, Merezhko YuO, Gozalishvili SM, Iglovikov NYu. MRI findings of the results of transperineal insertion of a «spacer» based on synthetic collagen of animal origin to opti-

ве синтетического коллагена животного происхождения для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2023;6(69):1039–1048. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1039-1048

✉ Контакты: Новиков Роман Владимирович, e-mail: novikov-spb@mail.ru

Введение

Различные варианты лучевой терапии (дис-танционная лучевая терапия, брахитерапия, сочетанная лучевая терапия и др.) рассматриваются в качестве приоритетных методов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) [1]. Схожий взгляд на современную роль лучевых методов лечения представлен и в актуальных рекомендациях наиболее авторитетного отечественного онкологического сообщества — Российского общества клинической онкологии (RUSSCO 2022) [2]. Исследования последних лет говорят, об очевидных преимуществах эскалации дозы при облучении при РПЖ [3]. Однако повышение величины суммарной очаговой дозы выше определенных значений (порядка 70 Гр) неизбежно ведет к риску выраженных осложнений. Топография органов малого таза определяет клинически значимые виды лучевой токсичности, регистрируемые после облучения предстательной железы. Ранние и поздние осложнения со стороны прямой кишки занимают важное место в структуре радиационно-индуцированных осложнений. Длительное время используются два способа повышения безопасности лучевой терапии, которые заключаются в выборе оптимального режима фракционирования дозы, основанного на особенностях радиобиологии опухолевой и нормальных тканей, а также в применении радиомодификаторов. В последнее десятилетие отмечается стремительно растущий интерес к использованию другого способа оптимизации лучевого лечения — механическому увеличению расстояния между облучаемой предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Решение этой задачи достигается введением биodeградирующих субстанций (спейсеров), которые создают временный дополнительный объем между мишенью и прилежащими нормальными тканями. Эффективность и безопасность этого подхода наглядно продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований [4]. Описаны дополнительные преимущества использования БДС в виде уменьшения амплитуды интрафракционных смещений железы и снижения величины подводимой дозы на область сосудисто-нервных пучков, коррелирующей с рисками развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции [5–7]. Начиная с 2021 г., эксперты Европейской ассоциации урологов рассматривают применение спейсеров в качестве возможной терапевтиче-

mize radiation treatment of prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1039–1048 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1039-1048

ской опции. По мере накопления отдаленных результатов, имплантация спейсеров может превратиться в общепризнанный стандарт радиотерапевтического лечения РПЖ.

Методика имплантации спейсера на основе коллагена животного происхождения

Методика имплантации спейсера на основе синтетического коллагена животного происхождения (СфероГЕЛЬ®) и его характеристики подробно описана ранее (рис. 1) [8]. Она осуществляется в литотомической позиции под контролем трансректального УЗИ и мало чем отличается от процедуры применения зарубежных БДС (SpaceOARTM и BarrigelTM) [4]. Однако опыт работы с коллагеном различной плотности показал, что формирование финального объема и формы спейсера продолжается в течение первых суток после имплантации. На этот процесс оказывает влияние несколько факторов: 1. абсорбция в окружающие ткани низкомолекулярной фракции коллагенового имплантата; 2. «растекание» (миграция) БДС вдоль предстательной железы вследствие жидкой консистенции; 3. динамическое воздействие газов и каловых масс, заполняющих прямую кишку. Все эти факторы увеличивают вероятность смещения определенного объема БДС в краниальном направлении, что, в некоторых случаях, приводит к формированию субоптимального пространства между предстательной железой и прямой кишкой. Дальнейшее изменение формы и объема БДС возможно за счет его гидратации. Однако эти процессы не столь существенны. Предотвратить негативный эффект чрезмерного краниального смещения препарата возможно за счет введения всего объема коллагена в область верхушки (апекса) предстательной железы, сразу после прохождения иглой-интродьюсером мочеполовой диафрагмы, элементы которой хорошо видны при УЗИ-сканировании в сагиттальной плоскости (рис. 1). Эта структура является барьером для миграции БДС в каудальном направлении и способствует равномерному распределению спейсера вдоль простаты. Объем вводимого коллагена за одну процедуру составляет 10–15 мл.

Методика визуализации (магнитно резонансная томография)

Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в рамках предлучевой подготовки обусловлено недостаточно четкой визуализаци-



Рис. 1. Принципиальная схема промежностного введения биодеградируемого полимера «СфероГЕЛЬ®»

ей контуров предстательной железы на всем ее протяжении и отдельных анатомических структур (внутренняя половая артерия, ножки кавер-

нозных тел, передняя стенка прямой кишки на уровне верхушки простаты) при топометрической компьютерной томографии (КТ) (рис. 2, а). КТ является стандартной методикой, дающей информацию не только об анатомии пациента, но и плотностных характеристиках облучаемых тканей, необходимых для расчета процентно-глубинных доз. Кроме того, КТ используется в качестве методики визуального контроля положения мишени и критических органов перед каждым сеансом облучения (КТ в конусном пучке). Поэтому наиболее высокотехнологичные методики лучевой терапии РПЖ (стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ)) требуют одновременного получения двух типов изображений (КТ и МРТ) перед планированием лучевой терапии.

Таблица 1. Основные характеристики МР-последовательностей

Параметры	axial T2 space	axial TIRM
TR (время реакции) (мс)	1600	10940
TE (время отклика) (мс)	93	80
FOV (размер поля) (мм)	250 × 250	399 × 399
толщина среза (мм)	1	2

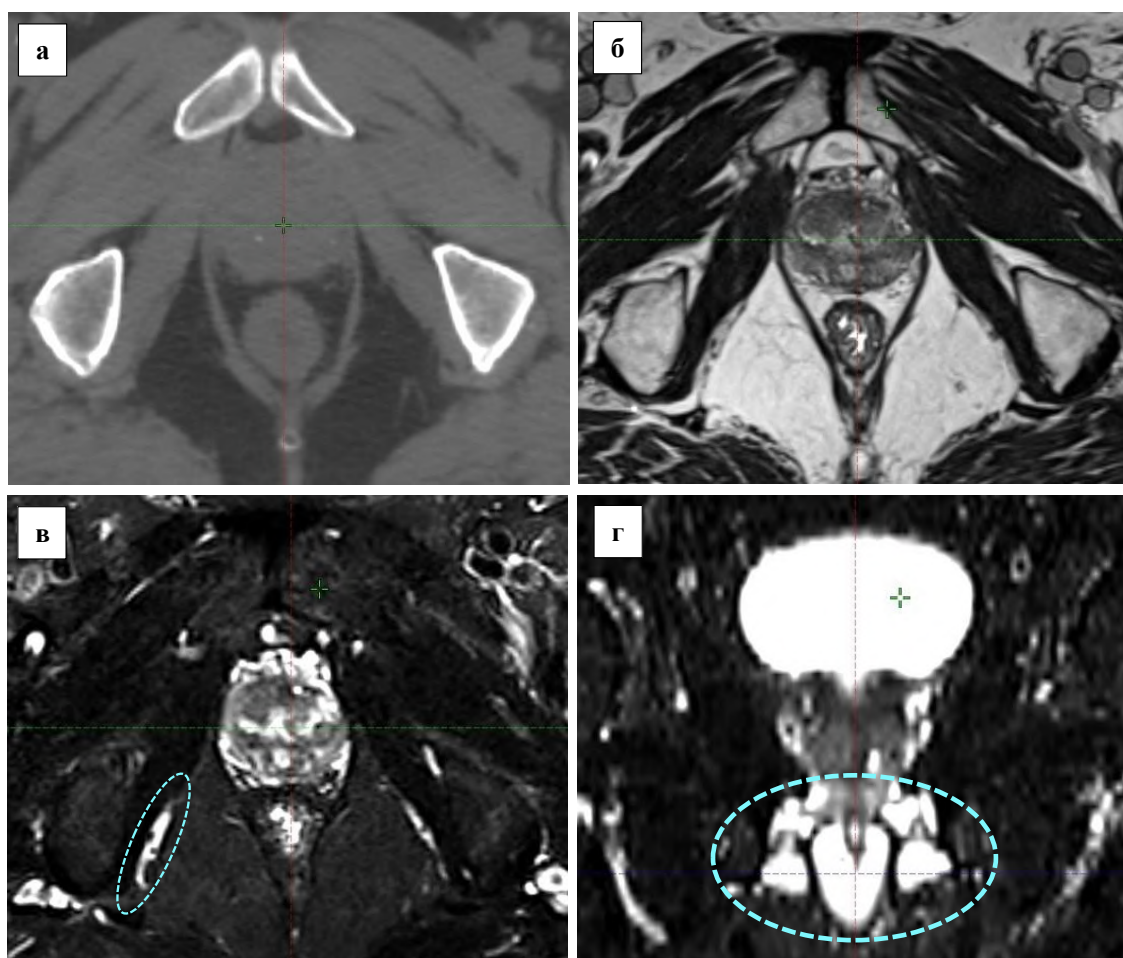


Рис. 2. Примеры стандартных изображений, получаемых в ходе предлучевой подготовки при планировании СТЛТ РПЖ (пациент п. 65 лет): а — КТ-топометрия (аксиальный скан); б — МР-топометрия (axial T2 space); в — МР-топометрия (axial TIRM), пунктирной линией отмечена внутренняя половая артерия; г — МР-топометрия (реконструкция coronal TIRM), пунктирной линией отмечены базальные структуры полового члена (протокол ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

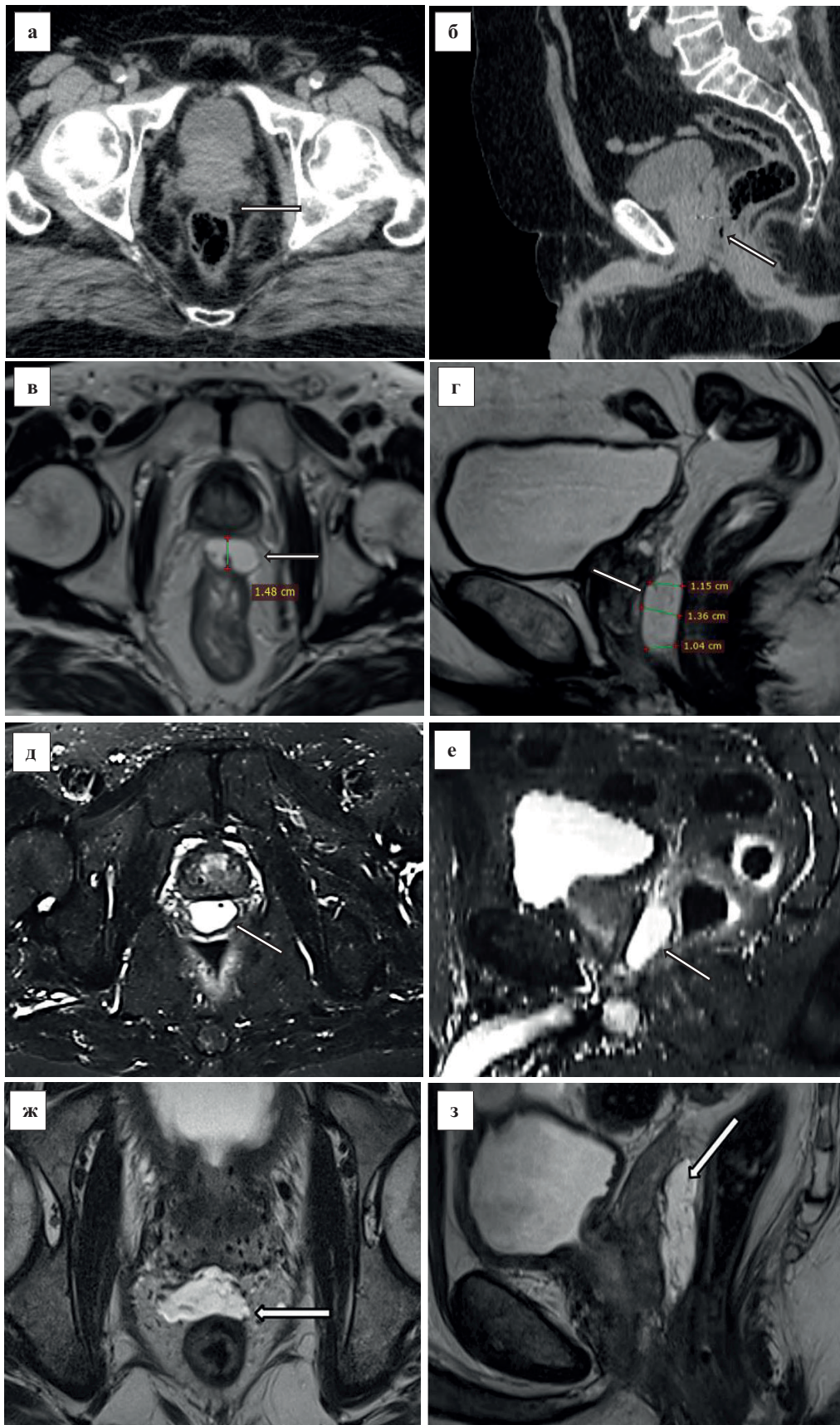


Рис. 3. Примеры успешной имплантации БДС: а — КТ-топометрия, демонстрирующая недостаточно четкую визуализацию границ спейсера (аксиальный скан) (СфероГЕЛЬ®); б — КТ-топометрия (сагиттальный скан), видны постимплантационные пузырьки воздуха в объеме введенного препарата (СфероГЕЛЬ®); в — МР-топометрия (axial T2 space) (СфероГЕЛЬ®); г — МР-топометрия (sagittal T2 space) (СфероГЕЛЬ®); д — МР-топометрия (axial TIRM) (СфероГЕЛЬ®); е — МР-топометрия (реконструкция sagittal TIRM) (СфероГЕЛЬ®); ж — МР-топометрия после имплантации БДС на основе ПЭГ (SpaceOARTM) (axial T2) [10]; з — МР-топометрия после имплантации БДС на основе ПЭГ (SpaceOARTM) (sagittal T2) [10]

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России разработан оригинальный протокол топометрической МРТ у больных РПЖ. Все топометрические МРТ исследования выполняются на МР томографе с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Тл. Протокол сканирования состоит из двух МР-последовательностей: axial T2 space и axial TIRM, основные характеристики которых представлены в табл. 1.

Стандартное T2-взвешанное изображение (ВИ) (axial T2 space) используется для оконтуривания мишени и основных критических органов (рис. 2, б). Выбор последовательности axial TIRM основан на потребности в точной визуализации дополнительных сосудистых структур (внутренние половые артерии) в рамках реализации протокола сосудо-сохраняющей СТЛТ РПЖ (рис. 2, в) [9]. Характеристики этой МР-последовательности позволяют получить высокое качество изображения сосудов (безконтрастная МР-ангиография), а небольшая толщина среза (1–2 мм) — качественную реконструкцию недостающих аксиальных и сагиттальных изображений. Для оконтуривания дополнительных критических сосудистых образований так называемых базальных структур полового члена, к числу которых относятся луковица полового члена и ножки кавернозных тел, мы дополнительно используем реконструкцию изобра-

жения в коронарной проекции (coronal TIRM) (рис. 2, г).

Оптимальная имплантация спейсера

Наиболее распространенные БДС, независимо от состава (ПЭГ, гиалуроновая кислота, коллаген), плохо видны на КТ-изображениях из-за схожей рентгеновской плотности БДС и тканей предстательной железы (рис. 3, а, б). Напротив, контуры БДС отчетливо определяются на топометрических МРТ в виде повышенной интенсивности сигнала на T2 space и TIRM изображениях (рис. 3, в-е).

Идеальное положение БДС — в пределах параректального жира, между передней стенкой прямой кишки и задней поверхностью предстательной железы. При этом апоневроз Денонвилье должен находиться кпереди от введенной субстанции (рис. 1). Оптимальная имплантация БДС должна приводить к формированию симметричного пространства с обеих сторон прямой кишки, что отчетливо видно на аксиальных сканах. Допустима некоторая степень асимметрии положения спейсера, описанная в 50 % наблюдений [11]. Помимо центральной симметрии, адекватную имплантацию характеризует максимально равномерное распределение введенного вещества от основания до вершины предстательной железы, определяемое в сагиттальной плоскости.

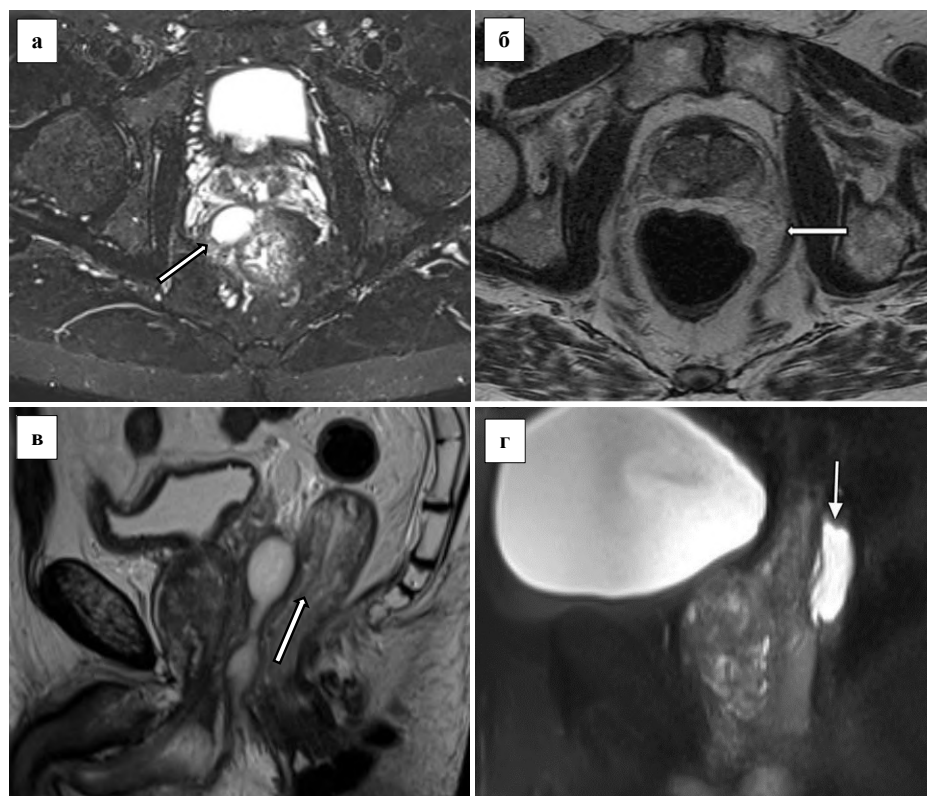


Рис. 4. Примеры погрешностей имплантации БДС: а — латерализация право (axial TIRM) (СфероГЕЛЬ®); б — латерализация вправо (SpaceOARTM) (axial T2) [10]; в — краниальная миграция спейсера в зону семенных пузырьков (sagittal T2 space) (СфероГЕЛЬ®); г — краниальная миграция спейсера в зону семенных пузырьков (sagittal T2) (SpaceOARTM) [15]

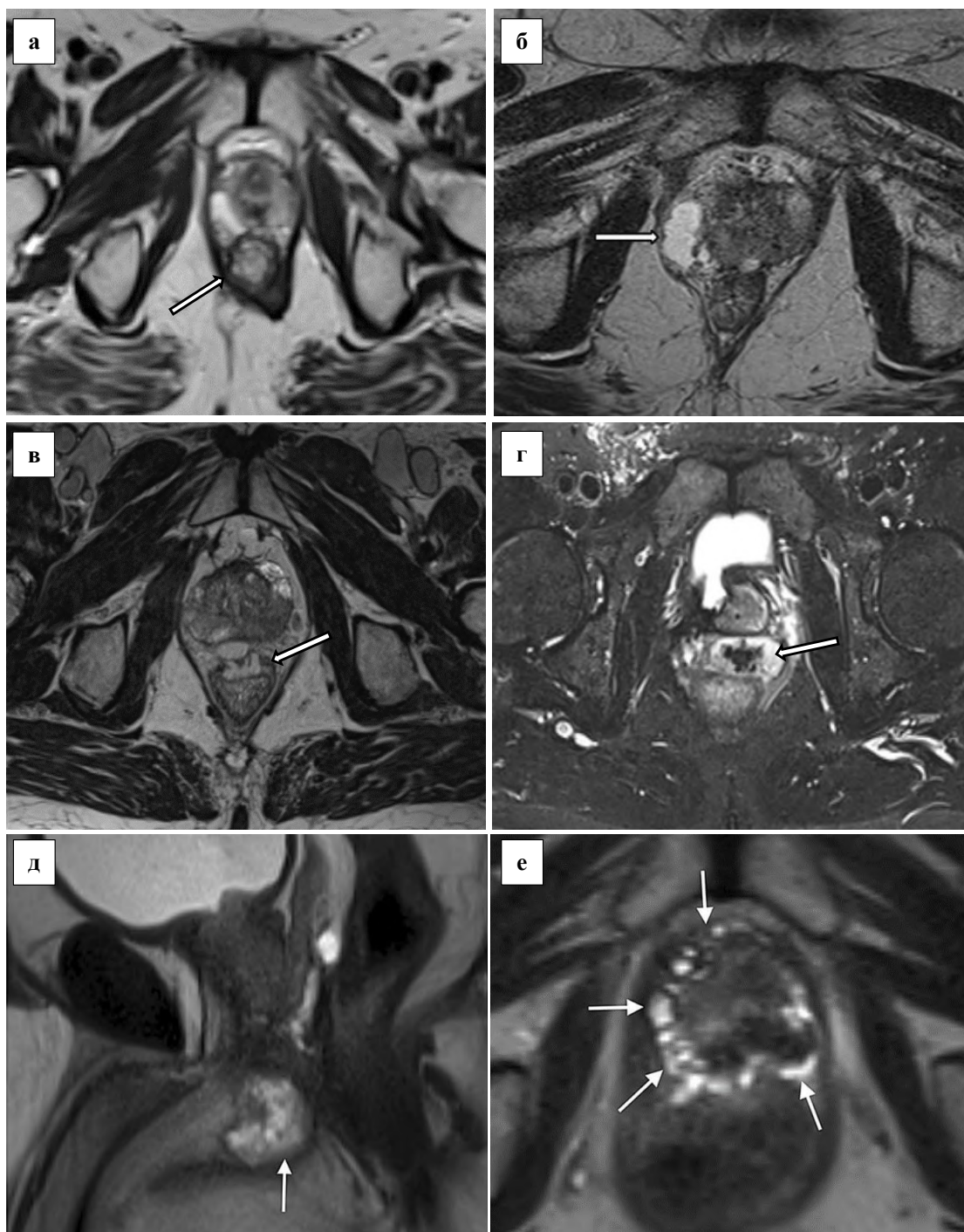


Рис. 5. Клинически не значимые осложнения имплантации БДС: а — подкапсульное введение спейсера (SpheroGELb®); б — подкапсульное введение спейсера (SpaceOARTM) (axial T2) [10]; в — частичное введение спейсера под мезоректальную фасцию (axial T2 space) (СфериГЕЛЬ®); г — имбиция спейсера кровью (гематома) (СфериГЕЛЬ®) (axial TIRM); д — введение спейсера в луковицу полового члена (SpaceOARTM) (sagittal T2) [15]; е — имбиция ПЭГ парапростатических вен (SpaceOARTM) (axial T2) [15]

В настоящее время общепринятым критерием эффективности процедуры имплантации БДС является создание расстояния между прямой кишкой и предстательной железой равного или превышающего 1 см [12]. Опыт применения коллагена высокой плотности показал, что в случае технически правильной имплантации полимера в 90 % наблюдений удается достигнуть целевого показателя [8]. По данным систе-

матического обзора, опубликованного в 2021 г., величина этого показателя при использовании наиболее распространённого и изученного спейсера (SpaceOARTM) лежит в интервале от 7,7 до 16 мм [13]. Важно отметить, что даже незначительное увеличение расстояния между прямой кишкой и предстательной железой (более 1–3 мм) дает преимущества при последующем облучении.

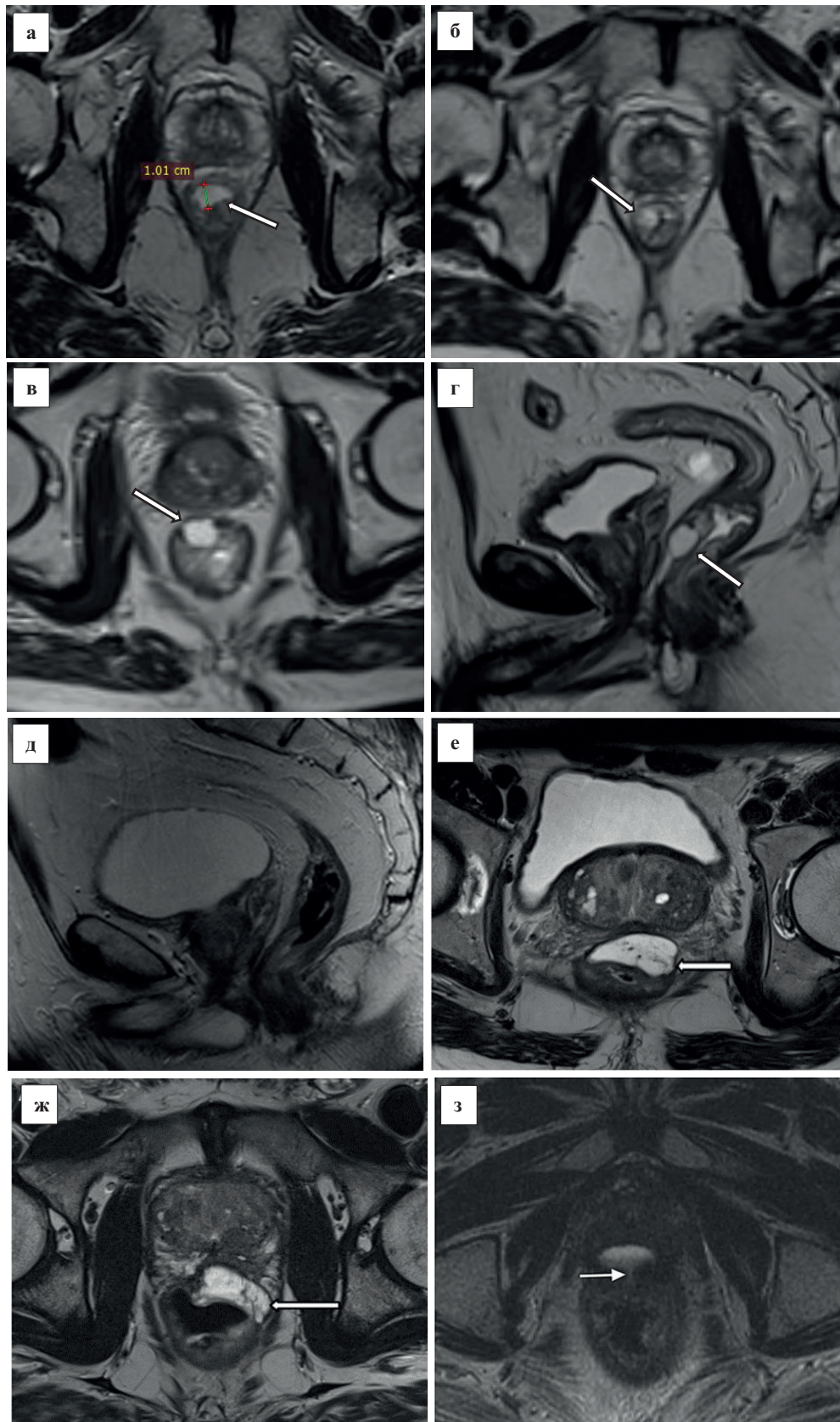


Рис. 6. Инфильтрация стенки прямой кишки вследствие имплантации спейсера: а — межфинктерное введение спейсера (axial T2 space) (СфероГЕЛЬ®); б — контрольное исследование того же больного через 6 мес., демонстрирующее биodeградацию большего объема препарата (axial T2 space) (СфероГЕЛЬ®); в — введение спейсера в стенку прямой кишки (axial T2 space) (СфероГЕЛЬ®); г — введение спейсера в стенку прямой кишки (SpaceOARTM) (saggital T2); д — контрольное исследование того же больного через 9 мес., демонстрирующее полную биodeградацию препарата (SpaceOARTM) (saggital T2); е — инфильтрация передней стенки прямой кишки спейсером с отслоением адвентиции от мышечного слоя (SpaceOARTM) (axial T2) [10]; ж — инфильтрация всех слоев передней стенки прямой кишки спейсером (SpaceOARTM) (axial T2) [10]; з — сформировавшийся после имплантации прямокишечный свищ (SpaceOARTM) (axial T2) [15]

Погрешности техники имплантации спейсера (асимметрия)

Погрешности техники введения БДС или его асимметрия клинически не проявляются, но снижают эффективность процедуры. В литературе они представлены под общим названием — неуспешная имплантация [15]. В зависимости от направления миграции спейсера различают его латерализацию и краниальную миграцию (рис. 4).

По мере накопления опыта имплантаций ее результативность в достижении требуемых пространственных параметров повышается.

Осложнения процедуры имплантации спейсера

Имплантация спейсера может приводить к ряду нежелательных явлений. Помимо общих (инфекция, реакция организма на введенный имплантат и др.), наблюдаются местные осложнения, обусловленные повреждением структур и органов, расположенных в зоне введения БДС. Степень тяжести этих состояний варьирует от клинически не значимых до требующих хирургической коррекции.

К числу не опасных и, как правило, бессимптомных осложнений относятся:

- введение спейсера под капсулу железы (рис. 5, а, б);
- введение спейсера под мезоректальную фасцию (рис. 5, в);
- формирование небольших гематом (рис. 5, г);
- введение спейсера в область луковицы полового члена (рис. 5, д);
- эмболия веществом спейсера парапростатического венозного сплетения (рис. 5, е).

Наиболее опасным, с точки зрения возможных последствий, является введение спейсера в стенку прямой кишки. При подозрении на это состояние необходимо немедленно прекратить дальнейшее введение БДС. По данным обзора L. Karsh и соавт., МР-признаки инфильтрации стенки кишки встречаются в 6 % от всех случаев применения спейсеров [16]. Инфильтрация хорошо видна при выполнении топометрического МР-исследования как гиперинтенсивное образование в стенке прямой кишки (рис. 6).

В нашей практике, включающей 50 процедур, зафиксированы два случая введения препарата в стенку прямой кишки (рис. 6, а-д). В обоих наблюдениях клинические проявления отсутствовали. Вместе с тем, даже незначительная инфильтрация в адвентицию стенки прямой кишки может вызвать повышение радиационной нагрузки на прямую кишку при облучении пред-

стательной железы, поскольку неудачная имплантация снижает смещаемость прямой кишки относительно простаты. Полная инфильтрация стенки кишки (рис. 6, ж) может являться противопоказанием к выполнению или продолжению лучевой терапии с отсрочкой до 6–9 мес. пока спейсер полностью не биодеградирует.

Для последующего анализа техники имплантации БДС и ее оптимизации, М. Mathur и соавт. предложен образец отчета, в котором отмечаются различные параметры процедуры [15]. Он включает в себя информацию об основных размерах сформированного пространства, его положении по отношению к простате и прямой кишке, а также наблюдаемых осложнениях. Модифицированный вариант отчета, используемый в нашей повседневной практике представлен в виде табл. 2.

Таблица 2. Отчет о процедуре имплантации БДС

Размеры БДС	
Кранио-каудальный размер	см
Переднезадний размер (базис)	см
Переднезадний размер (средняя часть)	см
Переднезадний размер (апекс)	см
Качество имплантации	
Оптимальная	да/нет
Субоптимальная:	да/нет
латерализация импланта	да/нет
краниальная миграция импланта	да/нет
Осложнения	
Инфильтрация стенки прямой кишки	да/нет
Прочие осложнения	да/нет
Примечания	

Заключение

Имплантация БДС с целью оптимизации лучевого лечения РПЖ находит все большее распространение в клинической практике США и Европы, постепенно приобретая статус стандарта. В последние годы возрастает интерес к применению БДС на территории Российской Федерации. В данной работе представлены типичные МР-изображения, описывающие результаты использования первого отечественного спейсера на основе коллагена животного происхождения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 137 от 12.03.2019. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol № 137 from 12.03.2019. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Новиков Р.В. — автор идеи, сбор литературных данных, написание текста статьи;

Пономарева О.И. — интерпретация МР-данных, рецензирование;

Новиков С.Н. — автор идеи, редактирование текста статьи;

Самарцева Е.Е., Карандашев В.К., Протошак В.В., Арсеньев А.И., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Гозалишвили С.М., Игловиков Н.Ю. — редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Novikov R.V. conceived the idea of publication processed the material, participated in article writing, performed data analysis and interpretation;

Ponomareva O.I. performed interpretation of MR data and carried out scientific editing;

Novikov S.N. suggested the idea of publication, performed scientific editing;

Samartseva E.E., Karandashov V.K., Protoschak V.V., Arseniev A.I., Ilyin N.D., Merezko Yu.O., Gozalishvili S.M. and Iglovikov N.Yu. performed scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА

- Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023.
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:607-26 [Nosov DA, Volkova MI, Gladkov OA, et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2. 2022;12:607-26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626>.
- Zelevsky MJ, Goldman DA, Hopkins M, et al. Predictors for post-treatment biopsy outcomes after prostate stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2021;159:33-38. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.008>.
- Новиков Р.В., Новиков С.Н. Технологии снижения лучевой токсичности у больных раком предстательной железы: спейсеры – простое и эффективное решение. *Онкоурология.* 2021;17(3):64-77 [Novikov RV, Novikov SN. Technologies to reduce radiation toxicity in prostate cancer patients: spacers - a simple and effective solution. *Cancer Urology.* 2021;17(3):64-77 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-64-77>.
- Hwang ME, Mayeda M, Shaish H, et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprosthetic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. *Br J Radiol.* 2021;94(1119):20200433. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200433>.
- Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: Secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(1):e7-e15. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2017.07.008>.
- Cuccia F, Mazzola R, Nicosia L, et al. Impact of hydrogel peri-rectal spacer insertion on prostate gland intra-fraction motion during 1.5 T MR-guided stereotactic body radiotherapy. *Radiation Oncology.* 2020;15(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01622-3>.
- Новиков С.Н., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. и др. Первый опыт клинического применения спейсера на основе животного коллагена отечественного производства для оптимизации лучевого лечения рака предстательной железы: показания, методика и осложнения. *Вопросы онкологии.* 2022;68(6):797-804 [Novikov SN, Novikov RV, Ilyin ND, et al. The first experience of clinical application of an animal collagen-based spacer of domestic production to optimize the radiation treatment for prostate cancer: indications, technique and complications. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022;68(6):797-804 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-797-804>.
- Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-топографическое обоснование «сосудосберегающей» лучевой терапии рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;2:84-91 [Novikov RV, Ponomareva OI, Litinskiy SS, Novikov SN. Anatomic-topographic justification of «vessel-sparing» radiation therapy for prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;2:84-91 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91>.
- Rohr A, Werth K, Shen X, et al. MRI findings of absorbable hydrogel spacer for prostate cancer therapy: a pictorial review. *Abdominal Radiology.* 2018;44(1):247-51. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1685-y>.
- Fischer-Valuck BW, Chundury A, Gay H, et al. Hydrogel spacer distribution within the perirectal space in patients undergoing radiotherapy for prostate cancer: Impact of spacer symmetry on rectal dose reduction and the clinical consequences of hydrogel infiltration into the rectal wall. *Practical Radiation Oncology.* 2017;7(3):195-202. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.10.004>.
- Müller AC, Mischinger J, Klotz T, et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiology and Oncology.* 2016;50(3):329-36. <https://doi.org/10.1515/raon-2016-0036>.
- Vaggers S, Rai BP, Chedgy ECP, et al. Polyethylene glycol-based hydrogel rectal spacers for prostate brachytherapy: a systematic review with a focus on technique. *World Journal of Urology.* 2020;39(6):1769-80. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03414-6>.
- Harvey M, Ong WL, Chao M, et al. Comprehensive review of the use of hydrogel spacers prior to radiation therapy for prostate cancer. *BJU International.* 2022;131(3):280-7. <https://doi.org/10.1111/bju.15821>.

15. Mathur M, Asch D, Israel G. Polyethylene glycol-based gels for treatment of prostate cancer: pictorial review of normal placement and complications. *Abdom Radiol (NY)*. 2022;47(11):3847-3854. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03630-1>.
16. Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, et al. Absorbable hydrogel spacer use in prostate radiotherapy: a comprehensive review of phase 3 clinical trial published data. *Urology*. 2018;115:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.11.016>.

Поступила в редакцию 14.07.2023
 Прошла рецензирование 21.08.2023
 Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Новиков Роман Владимирович / Novikov Roman Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.

Новиков Сергей Николаевич / Novikov Sergei Nikolaevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

Пономарева Ольга Игоревна / Ponomareva Olga Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.

Самарцева Екатерина Евгеньевна / Samartseva Ekaterina Evgenevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>.

Карандашев Василий Кириллович / Karandashov Vasilii Kirillovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>.

Протошак Владимир Владимирович / Protoshchak Vladimir Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>.

Арсеньев Андрей Иванович / Arsenyev Andrey Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>.

Ильин Николай Дмитриевич / Ilyin Nikolai Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.

Мережко Юрий Олегович / Verezhko Urii Olegovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.

Гозалишвили Сергей Медгарович / Gozalishvili Sergei Medgarovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3354-7981>.

Игловиков Николай Юрьевич / Iglovikov Nikolai Yurevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2027-9573>.



*О.И. Кит, Л.Ю. Владимирова, А.Б. Сагакянц, А.В. Тишина, О.Г. Шульгина,
 К.М. Закарян, Е.П. Ульянова, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник, Е.А. Дженкова*

Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии

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

*O.I. Kit, L.Yu. Vladimirova, A.B. Sagakyants, A.V. Tishina, O.G. Shulgina, K.M. Zakaryan,
 E.P. Ulyanova, I.A. Novikova, E.Yu. Zlatnik, E.A. Dzhenkova*

Changes in the Cytokine Profile in Patients with Colorectal Cancer during AntiVEGF Therapy

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

Введение. Колоректальный рак по-прежнему занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности во всем мире, а процент пациентов резистентных к проводимой терапии остается достаточно высоким и требует поиска предиктивных маркеров эффективности для индивидуализации терапии. Неоангиогенез является причиной роста и прогрессирования злокачественных опухолей. Показана взаимосвязь между ангиогенезом, его регуляторными механизмами и изменениями в иммунной системе.

Целью исследования было проанализировать особенности цитокинового профиля периферической крови пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), получавших терапию первой линии препаратом бевацизумаб в комбинации с химиотерапией до и после 4 курсов лечения.

Материалы и методы. Методом мультиплексного анализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel определяли концентрацию цитокинов в сыворотке крови 24 больных мКРР, проходивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, до и после 4 курсов терапии.

Результаты. Проведение анти-VEGF терапии сопровождается разнонаправленным изменением содержания определяемых цитокинов: снижением IL-13, IL-6, IL-5 и GM-CSF и увеличением MIP-1 α , IL-4, IL-8, IL-2, IFN- γ . Для IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α изменений по сравнению с исходным уровнем не выявлено. В случае наличия положительного эффекта от терапии выявлено снижение концентрации IL-13, IL-5, IL-2, IL-10 как в случае полного ответа, так и при частичном ответе. Спектр цитокинов, содержание которых увеличивалось либо оставалось без изменения, был разнородным при различных вариантах ответа. Прогрессия заболевания характеризовалась увеличением содержания MIP-1 α и IP-10, более выраженным снижением концентрации цитокинов, активирующих различные эффекторные механизмы иммунной защиты (GM-CSF, IL-6, IL-2, RANTES).

Заключение. При проведении терапии мКРР с использованием анти-VEGF препаратов формируются определенные варианты цитокинового профиля, которые могут указывать на характер развивающихся процессов, что может быть использовано для оценки эффективности проводимого лечения.

Introduction. Colorectal cancer remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide and there is a high number of patients resistant to ongoing therapy. Therefore, it is necessary to find predictive markers of efficacy that will allow more personalized approach in therapy. Neoangiogenesis is an important factor in the growth and progression of cancer. The article highlights relationship between angiogenesis, its regulatory mechanisms and changes in the immune system.

Aim. To analyze the features of the peripheral blood cytokine profile of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who received first-line therapy of bevacizumab combined with chemotherapy before and after four treatment courses.

Materials and Methods. 24 mCRC patients received treatment at the Department of Antitumor Drug Therapy of the NMRC for Oncology. We determined the concentration of cytokines in the serum of patients before and after four courses of therapy by multiplex analysis using Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel kit.

Results. Anti-VEGF therapy is accompanied by multidirectional changes in the content of detectable cytokines: a decrease in IL-13, IL-6, IL-5 and GM-CSF, and an increase in MIP-1 α , IL-4, IL-8, IL-2, IFN- γ . For IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α , no changes from baseline were detected. In case of positive effect of therapy, a decrease in IL-13, IL-5, IL-2, IL-10 concentrations was found both in complete and partial response. The spectrum of cytokines that either increased or remained unchanged varied across the different responses. Disease progression was characterized by an increase in MIP-1 α and IP-10, and a more pronounced decrease in the concentration of cytokines activating various effector mechanisms of immune defence (GM-CSF, IL-6, IL-2, RANTES).

Conclusion. During mCRC therapy using anti-VEGF drugs, certain variants of cytokine profile are formed, which may indicate the nature of the developing processes, and can be used to assess the treatment efficacy.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; цитокины; антиVEGF; бевацизумаб

Для цитирования: Кит О.И., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Тишина А.В., Шульгина О.Г., Закарян К.М., Ульянова Е.П., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Дженкова Е.А. Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1049–1056. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056

Keywords: metastatic colorectal cancer; cytokines; anti-VEGF; bevacizumab

For citation: Kit OI, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Tishina AV, Shulgina OG, Zakaryan KM, Ulyanova EP, Novikova IA, Zlatnik EYu, Dzhenkova EA. Changes in the cytokine profile in patients with colorectal cancer during anti-VEGF therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1049–1056 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056

✉ Тишина Анна Викторовна, tishina@sc-te.ru

Введение

Колоректальный рак по-прежнему занимает лидирующие позиции в структурах заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи за последние десятилетия в диагностике, лечении, в т. ч. таргетной терапии, пятилетняя выживаемость пациентов, имеющих на момент постановки диагноза распространенные стадии (III, IV), составляет 14 % [1, 2]. Благодаря молекулярно-генетическим технологиям появилась возможность таргетного лечения пациентов с распространенным колоректальным раком. Тем не менее процент пациентов, резистентных к проводимой терапии остается достаточно высоким и требует поиска предиктивных маркеров эффективности для индивидуализации терапии.

Неоангиогенез является причиной прогрессирования злокачественных опухолей [3]. В регуляции как нормального, так и патологического ангиогенеза, связанного с опухолью, принимают непосредственное участие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) [4]. VEGF, вызывая димеризацию рецептора, активирует тирозинкиназу, что способствует активации сигнальных путей RAS/MEK/ERK, что в свою очередь приводит к стимуляции ангиогенеза и пролиферации опухоли [3, 5, 6]. VEGFR-1, VEGFR-2 являются общими рецепторами для VEGF-A (один из членов семейства VEGF) и считаются хорошей мишенью для лекарственного воздействия против опухоли. Одним из представителей антиVEGF терапии является препарат бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело IgG1 против VEGF-A. Блокируя связывание VEGF-A с рецепторами VEGFR-1, VEGFR-2 оказывает терапевтический эффект в виде подавления неоангиогенеза [7]. Разрешение на применение бевацизумаба пациентам с метастатическим колоректальным раком было получено в 2004 г. [8], однако и в сегодняшней реальности использование препарата не потеряло своей актуальности, 30–60 % пациентов с мКРР, имеющих мутацию в гене KRAS [9], нуждаются в антиVEGF терапии. При этом резистентность к терапии беваци-

зумабом у пациентов с метастатическим колоректальным раком в первой линии может быть обусловлена компенсаторной активацией альтернативных сигнальных путей, связанных с ангиогенезом [10]. Исследователи многих стран продолжают поиски маркеров резистентности к антиVEGF препаратам, для раннего прогнозирования эффективности планируемой терапии [11, 12, 13, 14].

Клиническая эффективность проводимого противоопухолевого лечения колоректального рака во многом зависит от опухолевого микроокружения, в т. ч. от состава иммунных клеток, входящих в его состав [15–18]. Взаимосвязь между ангиогенезом, его регуляторными механизмами и изменениями в иммунной системе неоспоримы. Так, Osama E. Rahma и соавт. постарались описать ключевые точки соприкосновения ангиогенеза и иммунной системы, показав, что факторы ангиогенеза путём подавления антигенпрезентирующих клеток, иммунных эффекторных молекул, усиления эффекта регуляторных Т-клеток (T-reg), миелоидных клеток-супрессоров, а также ассоциированных с опухолью макрофагов (TAM), способствуют подавлению иммунитета. В свою очередь иммунокомпетентные клетки (ИКК) способны стимулировать ангиогенез, формируя порочный круг нарушений иммунной регуляции [19].

Добавление бевацизумаба пациентам с метастатическим колоректальным раком позволяет нормализовать сосудистую сеть, восстановить созревание дендритных клеток, а также снизить T-reg [20]. Кроме того, показано, что особую роль в регуляции ангиогенеза играет иммунное микроокружение опухоли, при этом воспаление за счет активации проангиогенных факторов способствует улучшению миграции иммунных клеток к опухоли [21].

Для полноты понимания процессов, происходящих в иммунной системе под влиянием препаратов антиVEGF, нами был произведен комплексный анализ уровня цитокинов и хемокинов в периферической крови пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших терапию первой линии препаратом бевацизумаб в комбинации с химиотерапией.

Материалы и методы

В исследование включены 24 пациента, проходивших лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). Средний возраст — $59,4 \pm 10,8$ лет, мужчин — 13 (54,2 %) и женщин — 11 (45,8 %). Все пациенты имели морфологически-подтвержденный диагноз метастатического колоректального рака (мКРР) и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. На доклиническом этапе проводилась оценка мутационного статуса обследуемых, в результате которого выявлено наличие у всех пациентов мутацию в гене KRAS, в то время как в генах NRAS и BRAF мутаций обнаружено не было, MSI также не выявлена. По локализации правосторонний процесс зарегистрирован у 6 (25 %) пациентов, левосторонний — у 8 (33,3 %), рак ректосигмоидного отдела выявлен у 4 (16,7 %) пациентов и рак прямой кишки — у 6 (25 %) исследуемых. Забор периферической крови с последующим выделением сыворотки осуществляли до начала терапии по поводу мКРР (1 точка) и после завершения 4-го курса химиотерапии в комбинации с антиVEGF препаратом (2 точка). Сыворотка крови аликвотировалась и хранилась при -80°C до проведения анализа с применением набора Bio-Plex Pro Human Immunotherapy 20-Plex Panel (Био Рад, США), позволяющим определить концентрацию GM-CSF, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, TNF- α . Оценка результатов анализа осуществляли на Luminex

200 Analyser (BIO-RAD, USA) с программным обеспечением Bio-Plex Manager Software. Результаты исследования были выражены в пг/мл.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием STATISTICA 13.3. Характер распределения показателей оценивали методом Шапиро – Уилка. В связи с тем, что в нашем случае распределение данных не соответствовало нормальному, они представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентилей (Me [LQ; UQ]). Уровень значимости отличий между выборками оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни, а результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

После 4-го цикла проводили оценку эффективности получаемой терапии согласно международным критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1 (2016). На основе полученных данных пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от ответа на терапию.

Результаты

На первом этапе проведенного исследования предпринята попытка оценить характер изменения концентрации в крови цитокинов, для которых характерно участие в ответе на проводимую терапию.

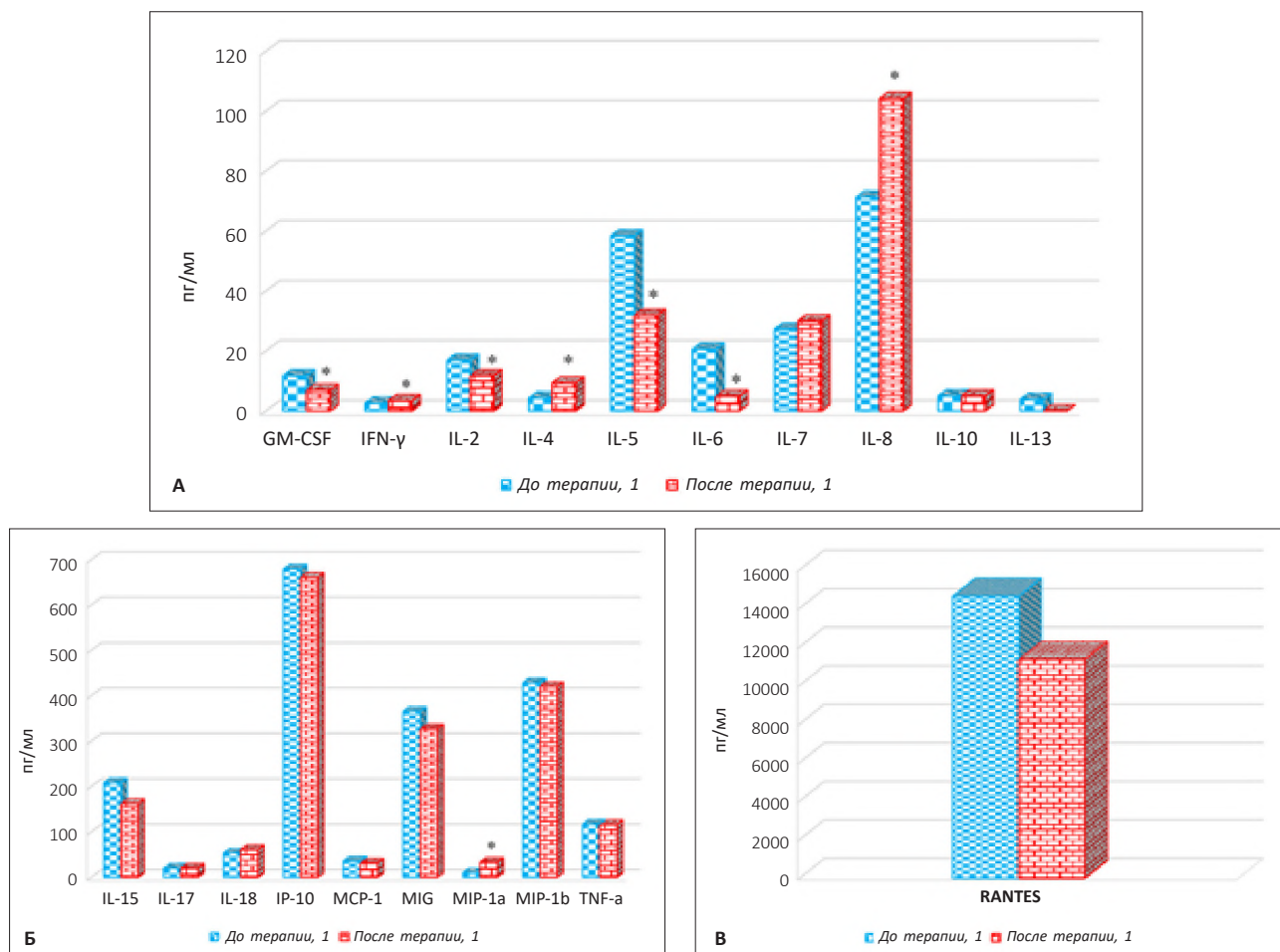


Рис. 1. Цитокиновый статус сыворотки крови больных мКРР на фоне проводимой антиVEGF терапии. * — $p < 0,05$. А — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 120, пг/мл; Б — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 700, пг/мл; В — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 16 000, пг/мл.

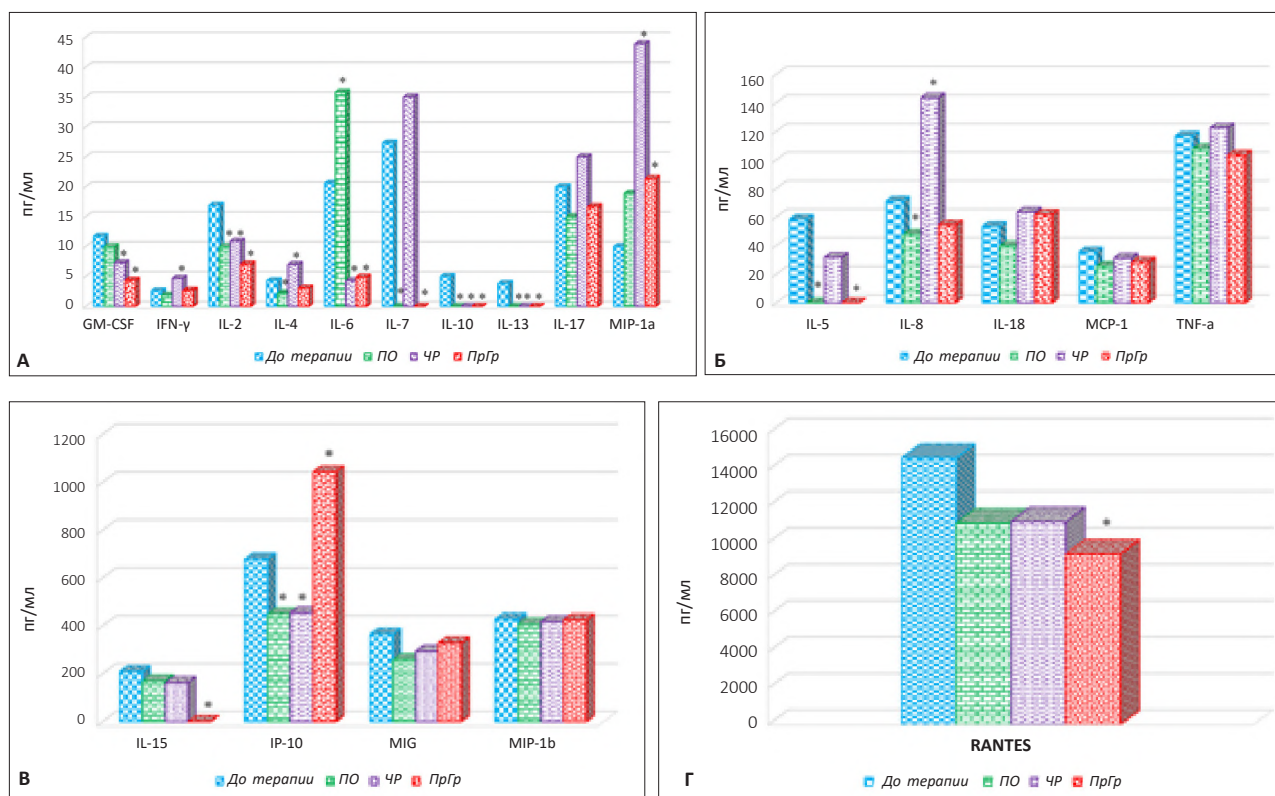


Рис. 2. Цитокиновый статус сыворотки крови больных мКРП на фоне проводимой антиVEGF терапии при различном ответе на лечение. * — $p < 0,05$. А — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 45, пг/мл; Б — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 160, пг/мл; В — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 1200, пг/мл; Г — диапазон концентрации исследуемых цитокинов от 0 до 16 000, пг/мл.

Полученные в ходе исследования результаты представлены на рис. 1.

Из представленных результатов видно, проведение анти-VEGF терапии приводит к снижению содержания ряда цитокинов. Так, концентрация IL-13, IL-6, IL-5 и GM-CSF была ниже значений соответствующих показателей до лечения, соответственно на 100 %, 76 %, 45 % и 41 % ($p < 0,05$). На этом фоне наблюдается увеличение концентрации по сравнению с исходными значениями таких цитокинов, как: MIP-1α (231 %), IL-4 (116 %), IL-8 (46 %), IL-2 (31 %) и IFN-γ (31 %) (рис. 1). Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что по завершению лечения не наблюдается значимого изменения в сыворотке крови половины из определяемых цитокинов — IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A, IL-18, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1β, RANTES, TNF-α (рис. 1).

Анализ эффективности проведенного лечения (4 курса химиотерапии в комбинации с антиVEGF — бевацизумаб) показал, что полный ответ достигнут у 4 (16,7 %) пациентов, частичная ремиссия зарегистрирована у 14 (58,3 %) исследуемых, прогрессирование заболевания выявлено у 5 (20,8 %) и 1 пациент умер по причине, не связанной с заболеванием.

В связи с этим на следующем этапе исследования мы оценили особенности цитокинового

профиля отдельных групп больных в зависимости от результатов терапии, сравнивая содержание выбранных цитокинов в крови по сравнению с уровнем до проведения лечения. Полученные результаты представлены на рис. 2.

В сыворотке крови больных мКРП в случае полного ответа на проводимую антиVEGF терапию обнаружено снижение концентрации 8 из 20 определяемых цитокинов. Так, содержание IL-7, IL-10, IL-13, IL-5, IL-4, IL-2, IP-10 и IL-8 оказалось значимо ниже исходных значений соответственно на 100 % (IL-7, IL-10, IL-13, IL-5), 49 %, 41 %, 34 % и 32 %, $p < 0,05$ (рис. 2). Обращает на себя внимание увеличение по сравнению с уровнем до терапии на 74 % концентрации IL-6 ($p < 0,05$), на фоне отсутствия изменения содержания GM-CSF, IFN-γ, IL-17A, IL-15, IL-18, TNF-α, MCP-1, MIG, MIP-1α, MIP-1β, RANTES (рис. 2).

В случае частичного ответа на проводимое лечение спектр цитокинов, концентрация которых оказалась ниже исходных значений, как и степень её изменения, несколько изменился по сравнению полным ответом на терапию. У больных данной категории выявлено значимое снижение содержание IL-10, IL-13, IL-6, IL-5, GM-CSF, IL-2, IP-10, соответственно на 100 % (IL-10, IL-13), 79 %, 45 %, 38 %, 36 % и 33 %, $p < 0,05$ (рис. 2). При этом выявлено резкое

увеличение на 339 % концентрации MIP-1 α и несколько менее выраженное в случае IL-8 (101 %), IFN- γ (81 %) и IL-4 (63 %). На этом фоне концентрация остальных определяемых цитокинов (IL-7, IL-15, IL-17A, IL-18, MCP-1, MIG, MIP-1 β , RANTES, TNF- α) оставалась без изменения (рис. 2).

Прогрессирование заболевания несмотря на проведение 4 курсов антиVEGF терапии выраженным снижением в сыворотке крови больных мКРР по сравнению с уровнем до начала лечения на 100 % таких цитокинов, как IL-10, IL-13, IL-5 и IL-15, $p < 0,05$, а также менее выраженным уменьшением содержания IL-6 (76 %), GM-CSF (62 %), IL-2 (58 %) и RANTES (36 %) (рис. 2). Данный вариант ответа характеризуется увеличением содержания таких цитокинов, как MIP-1 α и IP-10, соответственно на 114 % и 54 %, $p < 0,05$, а также отсутствием значимого изменения концентрации IL-8, IL-4, IL-17A, IL-18, MCP-1, MIG, MIP-1 β и TNF- α (рис. 2).

Обсуждение

К настоящему времени накоплен определенный объем экспериментальных результатов и теоретических построений, указывающих на вовлеченность различных звеньев иммунной системы как в развитие опухолей различной локализации, их биологических свойств, так и в ответ на проводимое лечение. Особую роль отводят биологическим регуляторным системам, в частности, системе цитокинов, которые непосредственно изменяют активность эффекторных составляющих врожденного и адаптивного иммунитета.

Ответ опухоли на проводимое лечение зависит от различных факторов, характеризующих биологические свойства гетерогенной опухолевой популяции, чей потенциал в значительной мере определяется ближайшим микроокружением. Тем не менее механизмы взаимодействия опухоли и локального микроокружения, а также воздействия на них системных регуляторных факторов, в частности иммунной системы (циркулирующими моноцитами, опухолеассоциированными макрофагами, разнообразными цитокинами и т. д.), остаются малоизученными и требуют дальнейшего переосмысления для выявления маркеров прогноза ответа на химиотерапию и новых перспективных мишеней для терапевтического воздействия.

Вследствие феномена внутриопухолевой гетерогенности в одном образовании одновременно сосуществуют клетки с различными биологическими свойствами, что исключает возможность использования единого режима терапии для всех

клеток и повышает вероятность неэффективности проводимой терапии.

В ряде работ было показано, что при онкологических заболеваниях, в частности в случае метастатической меланомы, у пациентов реализуется состояние Th2-опосредованного «хронического воспаления», что может являться результатом гиперпродукции VEGF злокачественными клетками. При этом в опытах *in vitro* показано, что воздействие VEGF на нормальные ИКК приводит к реполяризации с Th1 на Th2 тип, имитируя состояние метастатической меланомы [22]. Это сопровождается повышением концентрации цитокинов Th2 (интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13) в плазме крови пациентов с опухолями, что не наблюдалось у пациентов с удаленной меланомой [23]. Гиперпродукция VEGF у больных раком легких, выявленная в ходе комбинированного лечения дендритноклеточными вакцинами, показала статистически положительную корреляцию с IL-4, что позволяет предположить, что VEGF может быть ответственным за преобладание цитокинов Th2 в сыворотке [24].

Таким образом, у пациентов с опухолями развивался Th2-доминантный статус, который не мог быть реверсирован в сторону Th1 после иммунотерапии, что повышает вероятность преобладания иммуносупрессивного статуса и неэффективности как противоопухолевого иммунитета, так и терапии. Указанные данные позволили на тот момент констатировать высокую перспективность использования анти-VEGF препаратов в лечении онкологических больных.

Можно предположить, что использование препаратов данной группы в случае положительного ответа на лечение может сопровождаться уменьшением в циркуляторном русле Th2-цитокинов.

В результате проведенного исследования обнаружено, что проведение терапии с использованием антиVEGF препарата (бевацизумаба) сопровождается формированием системного цитокинового профиля, в котором создаются предпосылки для активации противоопухолевого иммунитета. Это находит отражение в увеличении концентрации MIP-1 α , IL-2 и IFN- γ , которые способны увеличивать хемотаксис ИКК в опухолевый очаг из крови, повышать их пролиферацию (для Т-лимфоцитов), а также увеличивать функциональную активность данных клеток, в частности повышать дегрануляцию НК-лимфоцитов. Однако ещё одной особенностью цитокинового профиля при использовании бевацизумаба у пациентов с мКРР является повышение содержания в циркуляции цитокина IL-4, который может способствовать реализации иммуносупрессивного профиля.

Тем не менее, учитывая тот факт, что наблюдается значимое увеличение только одного из иммуносупрессивных регуляторов (IL-4) на фоне выраженного снижения IL-13 и IL-5, при отсутствии изменения уровня IL-10, можно предположить, что проведение 4 курсов антиVEGF терапии у пациентов с мКРР приводит к увеличению активности противоопухолевых систем, что может обуславливать клинические проявления эффективности данного лечения.

Кроме того, выявлено, что при различных вариантах ответа на лечение системный профиль цитокинов имеет ряд особенностей. Это может вносить определенный вклад в понимание роли регуляторных механизмов иммунной системы в рассматриваемые процессы.

Так показано, что особенностью системного цитокинового профиля больных мКРР при полном ответе на проводимую терапию, является повышение концентрации IL-6 на фоне отсутствия изменения концентрации большинства определяемых цитокинов и снижения содержания ряда иммуносупрессивных цитокинов (IL-10, IL-13, IL-4, IL-5).

В многочисленных исследованиях показана плеiotропность эффектов как про-, так и противовоспалительных цитокинов, в результате чего данные молекулы могут проявлять как про-, так и антионкогенное действие. При этом показано, что хроническое воспаление создает условия для инициации, промоции и метастазирования опухолей [25, 26].

Роль IL-6 в противоопухолевом иммунном ответе и в биологических свойствах самого новообразования противоречива, сложна и до конца не определена. Так известно, что для IL-6 характерна способность стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток, секрецию иммуноглобулинов, усиление антителообразования, участие в продукции мультипотентных колониобразующих факторов и дифференцировке мегакариоцитов, способность подавлять апоптоз нейтрофилов, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток, стимулировать гепатоциты к синтезу различных белков. Кроме этого, показано, что IL-6 является костимулятором Т-клеток и тимокитов, индуцирует продукцию IL-2, а также образование лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клеток) под влиянием IL-2 и NK-клеток при действии IFN- γ , усиливает действие IL-3 и колониестимулирующих факторов.

Тем не менее для IL-6 показана и проонкогенная роль на примере многих опухолей: рака легкого, молочной железы, колоректального рака и др. [27, 28, 29].

Поскольку воспаление тесно связано с неоангиогенезом, у многих провоспалительных

цитокинов описано проангиогенное действие: у IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО- α и ряда др. [30]. Многие цитокины также стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход, включая IL-1 β , ФНО- α , TGF- β 1 [31, 32].

Заключение

Приведенные данные литературы и результаты собственных исследований позволяют заключить, что система цитокинов вовлечена не только в определение биологических свойств опухолевых клеток, влияющих на их пролиферативную активность, способность к эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию, но и в характер реакции организма на заболевание, интенсивность и эффективность противоопухолевого иммунитета, а также в результат проводимого лечения.

В виду особенностей функциональной организации цитокинов, сложном характере взаимодействия локальных и системных компартов генерации данных молекул, а также нелинейности свойств всех участников различных взаимодействий (опухоли, ИКК, препаратов, микроокружения и др.), достаточно сложно говорить об однозначности изменений этой системе как при развитии заболевания, так и при использовании соответствующих способов лечения.

Тем не менее с определенной степенью вероятности можно предположить, что в случае мКРР формируются определенные варианты цитокинового профиля, которые могут указывать на характер развивающихся процессов и влиять на эффективность проводимой терапии. Дальнейшие исследования, направленные на определение прогностической значимости концентрации рассматриваемых цитокинов, по нашему мнению, могут помочь в выборе наиболее эффективных параметров терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of NMRC of Oncology of MoH of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding

The work was performed at the initiative of the authors and without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the conception of the article, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing the manuscript, and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021:252 [Ed by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2021:252 (In Russ.)].
3. Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):417-27. <https://doi.org/10.1038/nrd3455>.
4. Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M, et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep*. 2021;3:100251. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
5. Wada S, Tsunoda T, Baba T, et al. Rationale for antiangiogenic cancer therapy with vaccination using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 2. *Clin Cancer Res*. 2005;65:4939-4946. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3759>
6. Ishizaki H, Tsunoda T, Wada S, et al. Inhibition of tumor growth with antiangiogenic cancer vaccine using epitope peptides derived from human vascular endothelial growth factor receptor 1. *Clin Cancer Res*. 2006;12:5841-5849. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0750>.
7. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, et al. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis*. 2004;7:335-345. <https://doi.org/10.1007/s10456-004-8272-2>.
8. New treatments for colorectal cancer. *FDA Consum*. 2004;38(3):17.
9. Водолажский Д.И., Антонен А.В., Двадненко К.В., и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов Юга России. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014;1-1:65-68 [Vodolazhsky DI, Antonets AV, Dvadenko KV, et al. Association of KRAS mutant type with clinico-pathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. *International Journal of Experimental Education*. 2014;1-1:65-68 (In Russ.)].
10. Jahangiri A, De Lay M, Miller LM, et al. Gene expression profile identifies tyrosine kinase c-Met as a targetable mediator of antiangiogenic therapy resistance. *Clin Cancer Res*. 2013;19(7):1773-83. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1281>.
11. Carbone C, Tamburrino A, Piro G, et al. Combined inhibition of IL1, CXCR1/2, and TGFβ signaling pathways modulates in-vivo resistance to anti-VEGF treatment. *Anticancer Drugs*. 2016;27(1):29-40. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000301>.
12. Prete A, Lo AS, Sadow PM, et al. Pericytes elicit resistance to vemurafenib and sorafenib therapy in thyroid carcinoma via the TSP-1/TGFβ1 axis. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):6078-6097. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0693>.
13. Castro BA, Flanagan P, Jahangiri A, et al. Macrophage migration inhibitory factor downregulation: a novel mechanism of resistance to anti-angiogenic therapy. *Oncogene*. 2017;36(26):3749-3759. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.1>.
14. Lereclus E, Tout M, Girault A, et al. A possible association of baseline serum IL-17A concentrations with progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients treated with a bevacizumab-based regimen. *BMC Cancer*. 2017;17(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3210-z>.
15. Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., и др. Колонканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений. Злокачественные опухоли. 2016;4(Спецвыпуск 1):81-86 [Nikipelova EA, Kit OI, Shaposhnikov AV, et al. Colocancerogenesis: oncoimmunology of local changes. *Malignant Tumors*. 2016;4(Spec Issue 1):81-86 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s1-81-86>.
16. Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017;3-2(195-2) [Nikipelova EA, Kit OI, Shaposhnikov AV, et al. Immunological criteria for the development of distant metastases of colon cancer. *News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences*. 2017;3-2(195-2) (In Russ.)].
17. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. Современные проблемы науки и образования. 2022; 3(2022):2-2 [Kit OI, Dzenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Characteristics of local cellular immunity in colon cancer depending on tumor location. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;3(2022):2-2 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17513/spno.31695>.
18. Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., и др. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2023;4(1):34-42 [Sagakyants AB, Dzenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(1):34-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>.
19. Osama E Rahma, F Stephen Hodi. The Intersection between Tumor Angiogenesis and Immune Suppression. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5449-5457.
20. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;73(2):539-49. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2325>.

21. Owen JL, Mohamadzadeh M. Macrophages and chemokines as mediators of angiogenesis. *Front Physiol.* 2013;4:159. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00159>.
22. Holtan ShG, Dronca RS, Nevala WK, et al. The dynamic human immune response to cancer: it might just be rocket science. *Immunotherapy.* 2011;3(9):1021-4. <https://doi.org/10.2217/imt.11.109>.
23. Nevala WK, Vachon CM, Leontovich AA, et al. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(6):1931-1939.
24. Zhao P, Bu X, Wei X, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with cytokine-induced killer cells promotes skewing toward Th2 cytokine profile in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *International Immunopharmacology.* 2015;25(2):450-456. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.02.010>.
25. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells.* 2021;10(1):100. <https://doi.org/10.3390/cells10010100>.
26. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51:27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025>.
27. Heichler C, Scheibe K, Schmied A, et al. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut.* 2020;69:1269-1282. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319200>.
28. Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs). *Thorac Cancer.* 2020;11:835-839. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13341>.
29. Sun X, Qu Q, Lao Y, et al. Tumor suppressor HIC1 is synergistically compromised by cancer-associated fibroblasts and tumor cells through the IL-6/pSTAT3 axis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:1180. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6333-6>.
30. Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, et al. Tumor-induced inflammatory cytokines and the emerging diagnostic devices for cancer detection and prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:692142. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692142>.
31. Liao S-J, Luo J, Li D, et al. TGF- β 1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation. *J Cell Commun Signaling.* 2019;13(3):369-80. <https://doi.org/10.1007/s12079-019-00508-8>.
32. Rébé C, Ghiringhelli F. Interleukin-1 β and Cancer. *Cancers.* 2020;12(7):1791. <https://doi.org/10.3390/cancers12071791>.

Поступила в редакцию 07.09.2023
 Прошла рецензирование 15.10.2023
 Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович / Kit Oleg Ivanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN-код: 1728-0329.

Владимирова Любовь Юрьевна / Vladimirova Lyubov Yuryevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN-код: 4857-6202.

Сагакянц Александр Борисович / Sagakyants Alexander Borisovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN-код: 7272-1408.

Тишина Анна Викторовна / Tishina Anna Viktorovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-8710>, SPIN-код: 7686-3707.

Закарян Кристина Макаровна / Zakaryan Kristina Makarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4127-7396>, SPIN-код: 4666-7207.

Шульгина Оксана Геннадьевна / Shulgina Oksana Gennadievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN-код: 9668-3042.

Ульянова Елена Петровна / Ulyanova Elena Petrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN-код: 1243-9475.

Новикова Инна Арнольдовна / Novikova Inna Arnoldovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN-код: 4810-2424.

Златник Елена Юрьевна / Zlatnik Elena Yuryevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN-код: 4137-7410.

Дженкова Елена Алексеевна / Dzhenkova Elena Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN-код: 1728-0329.



*К.В. Максимов¹, А.Д. Каприн^{1,2}, А.Д. Зикиряходжаев¹⁻³, В.С. Суркова¹,
А.А. Феденко¹, А.А. Коломейцева¹, Д.В. Багдасарова¹, М.Л. Мазо¹, И.А. Еремеева¹*

Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

*K.V. Maksimov¹, A.D. Kaprin^{1,2}, A.D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, V.S. Surkova¹, A.A. Fedenko¹,
A.A. Kolomeitseva¹, D.V. Bagdasarova¹, M.L. Mazo¹, I.A. Eremeeva¹*

Assessing Pathomorphological Response in Breast Cancer Patients with Complete Clinical Response after Neoadjuvant Polychemotherapy: A Comparison of Multifocal Biopsy and Vacuum Aspiration Biopsy for Interim Efficacy Results

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Сравнение полученных гистологических результатов мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) у больных раком молочной железы (РМЖ) после проведенной неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) с полным клиническим ответом (сCR) для выбора адекватного метода оценки полного патоморфологического ответа у данной группы пациентов.

Материал и методы. В исследовании проанализировано 50 больных РМЖ IA-IIIa стадий с различными молекулярно-биологическими типами, у которых был диагностирован полный клинический ответ после НАПХТ. Мультифокальная биопсия молочной железы была выполнена 35 больным (размер игл G12-14), ВАБ (размер игл G7-10) — 15 больным, с последующим гистологическим исследованием и сравнением результатов с плановой морфологией операционного материала.

Результаты. В группе ВАБ общая чувствительность методики составила 50,0 % (ДИ: 15,8–84,2 %), специфичность — 100,0 % (ДИ: 75,3–100 %), ложноотрицательный результат — 6,7 % (n = 1) (ДИ: 1,7–21,8 %), общая диагностическая точность метода — 93,3 % (ДИ: 78,2–98,3 %). В группе мультифокальной биопсии общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ: 4,3–45,9 %), специфичность — 100,0 % (ДИ: 79,4–100 %), ложноотрицательный результат — 23,8 % (n = 5) (ДИ: 11,3–41,9 %). Общая диагностическая точность метода составила 77,2 % (ДИ: 59,7–89,3 %). Относительно низкая чувствительность методики обусловлена высокой частотой ложноотрицательных результатов (n = 5, 23,8 %).

Заключение. На сегодняшний день исследование продолжается, но проанализировав имеющиеся сейчас результаты, можно сделать предварительные выводы о том, что метод ВАБ показал лучшие результаты в сравнении с муль-

Aim. To compare histological findings of multifocal biopsy and vacuum aspiration biopsy (VAB) in breast cancer (BC) patients after neoadjuvant polychemotherapy (nPCT) with complete clinical response (cCR) to select an appropriate method for evaluating complete pathomorphological response in this patient group.

Material and methods. We analyzed 50 stage IA-IIIa BC patients with various molecular-biological subtypes, who exhibited cCR after nPCT. 35 patients underwent multifocal breast biopsy (needle size G12-14), while 15 patients underwent VAB (needle size G7-10), followed by histological examination. The results were compared with the planned morphology of the surgical material.

Results. In the VAB group, the overall method sensitivity was 50.0 % (CI: 15.8–84.2 %); specificity was 100.0 % (CI: 75.3–100 %); false-negative rate (FNR) was 6.7 % (n = 1) (CI: 1.7–21.8 %). The overall diagnostic accuracy of the method was 93.3 % (CI: 78.2–98.3 %). In the multifocal biopsy group, the overall method sensitivity was 16.7 % (CI: 4.3–45.9 %); specificity was 100.0 % (CI: 79.4–100 %); FNR was 23.8 % (n = 5) (CI: 11.3–41.9 %). The overall method diagnostic accuracy was 77.2 % (CI: 59.7–89.3 %). The relatively low sensitivity of the method is attributed to a high frequency of FNR (n = 5, 23.8 %).

Conclusion. The study is ongoing, but based on the current results, preliminary conclusions can be drawn that the VAB method has shown better results compared to multifocal biopsy. The overall diagnostic accuracy of the VAB is 93.3 % (CI:

тифокальной биопсией (общая диагностическая точность метода — 93,3 % (ДИ: 78,2–98,3 %) vs. общая диагностическая точность метода — 77,2 % (ДИ: 59,7–89,3 %). Мы полагаем, что это связано с большим количеством забранного материала за счет большего размера игл при выполнении ВАБ. Но для того, чтобы сделать окончательный вывод, необходимо продолжить набор пациентов в группу ВАБ.

Ключевые слова: рак молочной железы; полный клинический ответ; полный патоморфологический ответ; мультифокальная биопсия; вакуум-аспирационная биопсия; НАПХТ

Для цитирования: Максимов К.В., Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д., Суркова В.С., Феденко А.А., Коломейцева А.А., Багдасарова Д.В., Мазо М.Л., Еремеева И.А. Сравнение промежуточных результатов эффективности мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии молочной железы в оценке патоморфологического ответа у больных раком молочной железы с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1057–1064. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064

✉ **Контакты:** Максимов Кирилл Владимирович, maksimov-kv@yandex.ru

По данным ВОЗ в 2020 г., рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 2,3 млн женщин, из них было зарегистрировано 685 000 случаев смерти от этой болезни [1]. Важно заметить, что согласно статистическим данным, РМЖ все чаще выявляют на ранних стадиях. Если в 2011 г. на I и II стадиях диагностировано 65 % случаев, то в 2020 г. — уже 72 %. Одновременно уменьшается доля больных с III стадией (с 24,8 % в 2011 г. до 19,6% в 2020 г.) и IV стадией (с 9,1 % до 8,1 %) [2].

В России РМЖ по абсолютному числу случаев опережает другие злокачественные новообразования (у лиц обоего пола — 65 468 случаев в 2020 г., 11,8 % в структуре общей заболеваемости раком, у женщин — 64 951 случаев в 2020 г., 21,7 % среди всех видов рака) [2].

При местнораспространенном РМЖ (IIb-IIIc) в большинстве случаев первым этапом лечения является неoadъювантная лекарственная терапия [3]. При оценке эффекта после завершения первого этапа лечения возможно также оценить и прогноз заболевания, что является ключевым фактором в процессе лечения. Современные подходы, используемые в лекарственном лечении, позволяют достигать полного клинического ответа (сCR) [3, 4].

Для определения эффекта лечения в разное время было предложено несколько критериев, объединенных в системы оценки. В настоящее время в лечебных учреждениях приняты разные подходы к оценке лечебного патоморфоза при РМЖ. Выраженность ответа на терапию зависит прежде всего от молекулярно-биологического подтипа РМЖ. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигается примерно у 20–60 % всех пациентов после НАПХТ, но частота pCR в значительной степени зависит от выбора вида

78,2–98,3 %), while the multifocal biopsy overall diagnostic accuracy is 77.2 % (CI: 59.7–89.3 %). We believe this is due to the larger sample size obtained with VAB, attributed to the larger needle size used. However, to make a final conclusion, it is necessary to continue enrolling patients into the VAB group.

Keywords: breast cancer; complete clinical response; complete pathomorphological response; multifocal biopsy; vacuum aspiration biopsy; neoadjuvant polychemotherapy (nPCT)

For citation: Maksimov KV, Kaprin AD, Zikiryakhodzaev AD, Surkova VS, Fedenko AA, Kolomeitseva AA, Bagdasarova DV, Mazo ML, Eremeeva IA. Assessing pathomorphological response in breast cancer patients with complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy: a comparison of multifocal biopsy and vacuum aspiration biopsy for interim efficacy results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1057–1064 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1057-1064

лекарственной терапии, назначение которой связано с биологическим подтипом опухоли [5], стадии РМЖ [6] и терапии [7]. Выраженный ответ на проводимую НАПХТ показали опухоли с тройным негативным и HER-2/neu-позитивным типом [4, 8]. При этом важно, что при достижении pCR у таких пациентов будет ниже риск возникновения локального рецидива, что неразрывно связано с продолжительностью и качеством жизни. Таким образом, pCR является критерием прогноза общей и безрецидивной выживаемости [8].

После проведенного первого этапа лечения и оценки прогноза возникает вопрос о выработке дальнейшей тактики лечения. Тенденция последних лет остаётся прежней и направлена в сторону органосохраняющего лечения, что приводит к улучшению эстетического результата и, как следствие, качества жизни [9]. Канон радикального объёма органосохранного лечения является удаление опухоли в пределах здоровых тканей и выполнение R0 резекции (радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли). Но при достижении полного клинического ответа нет уверенности, что при получении результатов морфологического исследования на послеоперационном материале будет получен и полный патоморфологический ответ. В настоящий момент нет достоверных радиологических методов для определения pCR. Активно применяющиеся сегодня современные неинвазивные методы визуализации позволяют оценить те или иные изменения ткани молочных желез в режиме реального времени, однако это не приводит к отказу от инвазивного метода диагностики с целью точной оценки наличия или отсутствия опухолевых клеток [10]. Поскольку от результатов этой

диагностики зависит дальнейшая хирургическая тактика лечения и возникает вопрос: какой метод использовать для оценки патоморфологического ответа опухоли? Медицинское сообщество озадачилось поисками минимально инвазивных методов исследования ткани молочной железы после проведённого неоадьювантного лечения.

Этой проблемой стали заниматься ученые из института MD Anderson, которые сравнили результаты вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ, 9G) и тонкоигольной биопсии (ТАБ), а также их комбинации у больных РМЖ cT1-4N0-3M0-1, тройным негативным или Her2/neu-позитивным типами после НАПХТ с полным клиническим ответом. У 19 (47,5 %) больных был зарегистрирован pCR в молочной железе, у 6 (42,9 %) из 14 больных — с Her2/neu-положительными опухолями, у 13 (50 %) из 26 больных — с тройным негативным типом опухоли. При использовании комбинации ВАБ и ТАБ pCR был правильно идентифицирован у 39 из 40 больных, точность методики составила 98 %, ложноотрицательный показатель — 5 %. В случае ТАБ специфичность составила 73 %, ложноотрицательный показатель — 52 %. А при выполнении только ВАБ специфичность — 95 %, ложноотрицательный ответ — 10 % [11]. Кроме этого, в апреле 2016 г. – июне 2019 г. в Нидерландах провели исследование MICRA, в котором участвовали 219 пациенток с диагнозом РМЖ I–III стадии (любой молекулярно-биологический тип), получавшие НАПХТ. В 167 случаях была выполнена предоперационная трепан-биопсия (использовали иглу размером 14 G). По результатам МРТ молочных желез у 136 пациенток диагностирован полный клинический ответ, у 31 — частичный. Биопсия была ложноотрицательной у 29 (37 %; 95 % ДИ 27–49) из 78 пациенток. Такой результат исследователи связывают с недостаточным размером иглы для определения pCR у такой группы пациенток [12].

Помимо этого, в России на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится схожее исследование, в которое в настоящее время продолжается набор пациентов. В него планируется включить 60 больных РМЖ с опухолями T1 или T2 (≤ 5 см), N0 или N1, тройным негативным и HER2+ типами, у которых после проведённой НАПХТ был диагностирован cCR и подтверждён pCR с использованием ВАБ [13]. За рубежом в онкологическом центре MD Anderson к включению планируется 50 больных с опухолями T1 или T2 (≤ 5 см), N0 или N1, Her2/neu-позитивный или тройной негативный типы РМЖ [14]. Последующим этапом лечения этих пациентов является проведение лучевой терапии по радикальной программе без хирургического лечения.

Целью нашего исследования было сравнение полученных гистологических результатов мультифокальной биопсии и вакуум-аспирационной биопсии у больных РМЖ после проведённой НАПХТ с полным клиническим ответом. Первичной конечной точкой исследования является оценка диагностической точности результатов гистологического материала, полученного с помощью двух разных методов.

Материал и методы

Набор пациенток начат с 01.05.2021 г. и продолжается по настоящее время.

Набор в группу мультифокальной биопсии завершен 01.04.2022 г. Он происходил на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. В эту группу было включено 35 больных. Критерии включения больных в исследование: наличие инвазивного РМЖ в анамнезе, любой молекулярно-биологический тип, проведение НАПХТ в полном объеме, диагностированный rCR по данным инструментального обследования, разметка первичной опухоли титановым маркером перед началом НАПХТ.

В настоящее время в исследование включено 50 больных РМЖ IA–IIIA ст. с разными молекулярно-биологическими типами. Характеристика всех набранных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика набранных в исследование пациентов

Критерии	Мультифокальная биопсия (n = 35)	ВАБ (n = 15)
Средний возраст	48,4 лет	46,9 лет
Стадии:		
IA	7	4
IIA	19	10
IIIB	6	1
IIIA	3	0
Локализация:		
левая	17	6
правая	18	9
Молекулярно-биологические типы:		
люминальный тип B, Her2/neu-позитивный	8	0
люминальный тип B, Her2/neu-негативный	7	2
нелюминальный, Her2/neu-позитивный тип	5	3
тройной негативный тип	15	10
Степень злокачественности:		
G2	13	4
G3	22	11

Средний возраст пациенток в обеих группах составил 47,8 лет (31–72 лет). В 23 (46 %) случаях выявлен рак левой молочной железы, в 27 (54 %) — рак правой молочной железы. Распределение пациенток по стадиям: IA — 11 (22 %) больных, IIA — 29 (58 %), IIIB — 7 (14 %), IIIA — 3 (6 %).



Рис. 1. Процедура проведения ВАБ.
а — установка шага на программной установке маммографа; б — сравнение первичных и контрольных цифровых маммограмм; в — забор материала; г — полученный материал

Таблица 2. Используемые режимы лекарственного лечения

	Группа мультифокальной биопсии	Группа ВАБ
люминальный тип В, Her2/neu-позитивный		
4AC+4T/12P	0	0
6DCH+пертузумаб	2	0
4AC+4D+ трастузумаб+ пертузумаб	5	0
4AC+12P+ трастузумаб	1	0
нелюминальный, Her2/neu-позитивный тип		
6DCH +пертузумаб	1	2
4AC+4D/12P +трастузумаб+пертузумаб	4	1
тройной негативный тип		
4AC+4D/12P +карбоплатин	2	2
4ddAC+4ddD	4	2
4ddAC +4D + карбоплатин	1	1
4AC+4D/12P	8	5
люминальный тип В, Her2/neu-негативный		
4EC+12P	1	0
4AC+4D/12P	6	2

Диагностированные молекулярно-биологические типы РМЖ: люминальный тип В, Her2/neu-позитивный — у 8 (16 %) пациентов, люминальный тип В, Her2/neu-негативный — у 9 (18 %), нелюминальный Her-2/neu-позитивный — у 8 (16 %), тройной негативный — у 25 (50 %) пациентов. Степень злокачественности опухолевых клеток представлена следующим образом: G2 — 17 (34 %) случаев, G3 — 33 (66 %) случая.

На первом этапе комплексного лечения всем пациентам была проведена НАПХТ согласно внутреннему протоколу, в табл. 2 приведены использованные схемы полихимиотерапии. До начала лечения проводили установку внутритканевого маркера в опухоль.

По окончании полного курса НАПХТ больным проводилось комплексное обследование молочных желез (УЗИ и маммография). При полном клиническом ответе (сCR) по данным обследования им выполняли мультифокальную трепан биопсию или ВАБ.

Мультифокальная биопсия с использованием автоматической системы иглами калибром 14 G или 12 G под контролем стереотаксической рентгенологической системы была выполнена 35 пациенткам. Манипуляцию выполняли под местной анестезией. Первая точка находилась около внутритканевой метки и остальные 4 по периферии опухоли. Программно (на рабочей станции маммографа) был установлен шаг вторичных целей (-х,0; у,0; х,0; -у,0). Параметр шага определяли по размеру первичной опухоли и соотносили с первичным изображением, далее проводили забор материала в области периферии первичной опухоли [15].

Далее собранный материал направляли в патоморфологическое отделение в 5-ти флаконах с раствором формалина и с маркировкой.

На сегодняшний день в исследование включено 15 из планируемых 35 пациентов, которым была выполнена вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ). При выполнении ВАБ использовалась игла калибром G7-10. Манипуляцию выполняли под местной анестезией. Забор материала проводился из центральной части ложа опухоли с удалением внутритканевого маркера с последующей установкой гарпуна (рис. 1).

Всем пациенткам впоследствии было выполнено хирургическое лечение в различном объеме в зависимости от клинической ситуации. Мастэктомии, в т. ч. реконструк-

тивно-пластические (кожесохраняющие/подкожные с одномоментной реконструкцией собственными тканями и силиконовыми эндопротезами), были выполнены в 22 (44 %) случаях. Органосохраняющее лечение, в т. ч. онкопластические резекции, — в 28 (56 %) случаях. Регионарная лимфаденэктомия была выполнена у 15 (30 %) пациенток, определение сторожевого лимфатического узла — у 35 (70 %).

Данные, полученные при использовании обоих методов, сравнивали с результатами операционного материала.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты

По данным патоморфологического исследования при проведении мультифокальной биопсии опухоли выявлен 1 истинноположительный результат, 16 — истинноотрицательных, 5 — ложноотрицательных и 0 — ложноположительных результатов.

Общая чувствительность методики составила 16,7 % (ДИ 4,3–45,9 %), специфичность — 100,0 % (ДИ 79,4–100 %), ложноотрицательный результат отмечен в 23,8 % (n = 5) (ДИ 11,3–41,9 %), ложноположительный результат — в 0 %. Общая диагностическая точность метода 77,2 % (ДИ 59,7–89,3 %). Относительно низкая чувствительность методики обусловлена высокой частотой ложноотрицательных результатов — 23,8 % (n = 5). Был проведен анализ частоты полного и частичного патоморфологических ответов в зависимости от стадии заболевания и молекулярно-биологического типа опухоли (табл. 2).

Таблица 2. Частота полного и частичного патоморфологических ответов в зависимости от стадии и молекулярно-биологического типа опухоли у всех пациентов, набранных в исследование

Фактор	Ответ		p
	Полный (n = 29)	Частичный (n = 21)	
Стадия			
IA	9 (81,8)	2 (18,2)	0,12
IIA	17 (58,6)	12 (41,4)	
IIIB	2 (33,3)	4 (66,7)	
IIIA	1 (0,0)	3 (100,0)	
Молекулярно-биологический тип			
Люминальный тип В, Her2/neu негативный	3 (33,3)	6 (66,7)	0,22
Люминальный тип В, Her2/neu позитивный	4 (50,0)	4 (50,0)	
Нелюминальный тип, Her2/neu позитивный	6 (75,0)	2 (25,0)	
Тройной негативный	17 (68,0)	8 (32)	

Случаи полного патоморфологического ответа (4 степень по Г.А. Лавниковой) выявлялись при IA, IIA, IIB стадиях. У пациенток со стадией IIA полный патоморфоз был выявлен в наибольшем числе случаев (17, или 58,6 %). При IIIA стадии у трёх пациенток установлен неполный патоморфоз, однако достоверных различий не выявлено ($p = 0,12$). Если затрагивать молекулярно-биологические типы, то у больных нелюминальным Her2/neu-позитивным (60 %) и тройным негативным (46,7 %) подтипами РМЖ прослеживается тенденция к наибольшему количеству полных патоморфологических ответов. Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, где говорится о том, что от 40 до 75 % случаев полных патоморфологических ответов было зарегистрировано у больных тройным негативным и Her2/neu-позитивным молекулярно-биологическим типом РМЖ [3–5]. В 13 случаях не удалось достоверно оценить степень лечебного патоморфоза в связи с недостаточным количеством материала, взятого при мультифокальной биопсии. Но согласно заключениям по исследованному операционному материалу во всех случаях были получены данные о лечебном патоморфозе. Также в 5 случаях при использовании данного метода был получен ложноотрицательный результат, что тоже может быть связано с недостаточным количеством материала, поступившего для исследования.

В группе ВАБ общая чувствительность методики составила 50,0 % (ДИ: 15,8–84,2 %); специфичность — 100,0 % (ДИ: 75,3–100 %), ложноотрицательный результат — 6,7 % ($n = 1$) (ДИ: 1,7–21,8 %). Общая диагностическая точность метода — 93,3 % (ДИ: 78,2–98,3 %). Мы получили 1 истинноположительный результат, 1 — ложноотрицательный и 13 — истинноотрицательных результатов.

Обсуждение

В нашем исследовании, проанализировав собранные к настоящему моменту данные, мы выявили преимущество в диагностической ценности при использовании методики ВАБ при оценке pCR у пациенток после НАПХТ. Необходимо продолжить исследование, потому что репрезентативность результатов при выполнении ВАБ может стать решающим фактором в пользу выбора данного метода, на котором следует сосредоточить внимание при дальнейших исследованиях с целью возможной деэскалации лечения в адьювантном периоде. Данные зарубежных и российских исследований также подтверждают, что при использовании методики ВАБ достоверно выше диагностическая точ-

ность получаемых результатов, что возможно связано с большим диаметром использованной иглы (G7-G10). Например, в исследовании RESPONDER получены данные о том, что в случае использования иглы размером 7G отсутствовали ложноотрицательные результаты при ВАБ [16]. Также с этими результатами согласуются данные, приведенные выше из института MD Anderson, свидетельствующие о преимуществе использования ВАБ [11].

Заключение

На сегодняшний день мы получили результаты, свидетельствующие о значительном преимуществе методики ВАБ в сравнении с мультифокальной биопсией в диагностической точности, а также получении ложноотрицательных результатов при изучении гистологического материала биопсий и операционного материала у больных РМЖ с полным клиническим ответом после проведенной НАПХТ. Эти данные могут помочь в выборе методики для оценки полного патоморфологического ответа (pCR) у пациентов после проведенной НАПХТ. Набор пациентов в исследование продолжается.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Протокол №865 от 03.11.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia. Protocol №865 dated 03.11.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Эта работа была профинансирована грантом некоммерческой организации «Фонд поддержки научных исследований в онкологии» (РакФонд) на проведение научно-исследовательского проекта в области онкологии, код программы финансирования 2020-02. Любые представленные в работе мнения, полученные данные и выводы принадлежат авторам и не обязательно отражают мнение РакФонда.

Funding

This study was funded by a grant from the non-profit organization Foundation for Cancer Research Support (RakFond) to conduct a research project in oncology, funding program code 2020-02. Any opinions, findings, and conclusions expressed

in this study are those of the author(s) and do not necessarily reflect the views of RakFond.

Участие авторов

Каприн А.Д., Зирияходжаев А.Д., Феденко А.А., Коломейцева А.А. — концепция и дизайн исследования;
Максимов К.В., Багдасарова Д.В., Мазо М.Л., Суркова В.С. — сбор и обработка материала;
Багдасарова Д.В., Максимов К.В. — статистическая обработка;
Багдасарова Д.В., Еремеева И.А. — написание текста.

Authors' contributions

Kaprin A.D., Zikiryakhodzaev A.D., Fedenko A.A., Kolomeitseva A.A. — idea and design of the trial;
Maksimov K.V., Bagdasarova D.V., Mazo M.L., Surkova V.S. — collection and processing of material;
Bagdasarova D.V., Maksimov K.V. — statistical analysis;
Bagdasarova D.V., Eremeeva I.A. — article writing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breast cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023. [about 6 screens]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. 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. M.: MNIIOI im. P.A. Herzen -branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITs Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022:239 (In Russ.)].
3. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, et al. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: triple-negative and HER2+ subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2241-8. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-018-6531-5>.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
5. Haque W, Verma V, Hatch S, et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559-567. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3>.
6. Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L, et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):83-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4155-2>.
7. 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. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929>.
8. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>.
9. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-41. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
10. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, et al. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3160-3. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1919-5>.
11. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S, et al. A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg*. 2018;267(5):946-51. <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000002313>.
12. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED, et al. Minimally invasive complete response assessment of the breast after neoadjuvant systemic therapy for early breast cancer (MICRA trial): Interim analysis of a multicenter observational cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3243-3253. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-09273-0>.
13. Krivorotko P, Semiglazov V. Refusal of breast surgery in patients with breast cancer with a clinical complete response (cCR) after neoadjuvant systemic therapy and a confirmed pathological complete response (pCR) using vacuum-assisted biopsy (VAB) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) (VAB). *ClinicalTrials.gov* ID: NCT04293796. Updated Jul 15 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293796?cond=refusal+of+breast+surgery&draw=2&rank=1>.
14. Kuerer HM. Eliminating surgery or radiotherapy after systemic therapy in treating patients with HER2 positive or triple negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT029455792023. Updated Nov 2 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02945579?cond=eliminating+surgery&draw=2&rank=1>.
15. Зирияходжаев А.Д., Волченко Н.Н., Рожкова Н.Н., и др. Изучение эффективности мультифокальной биопсии молочной железы у больных с полным клиническим ответом после неoadъювантной полихимиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):5-11. [Zikiryakhodzaev AD, Volchenko NN, Rozhkova NN, et al. Study of the efficacy of multifocal breast biopsy in patients with a complete clinical response after neoadjuvant polychemotherapy in the combination treatment of breast cancer. *Onkologiya Zhurnal imeni PAGertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(6):5 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17116/onkolog2022110615>.
16. Heil J, Pfof A, Sinn HP, et al. Diagnosing pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: oral presentation at the san antonio breast cancer symposium on Friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg*. 2022;275(3):576-581. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000004246>.

Поступила в редакцию 09.06.2023

Прошла рецензирование 07.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Максимов Кирилл Владимирович / Maximov Kirill Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>.

Каприн Андрей Дмитриевич / Kaprin Andrey Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович / Zikiryakhodzhaev Aziz Dilshodovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>.

Суркова Виктория Сергеевна / Surkova Victoria Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>.

Феденко Александр Александрович / Fedenko Alexandr Alexandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.

Коломейцева Алина Андреевна / Kolomeitseva Alina Andreevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>.

Багдасарова Дарья Валерьевна / Bagdasarova Daria Valerevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9195-4181>.

Мазо Михаил Львович / Mazo Mikhail Lvovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>.

Еремеева Ирина Алексеевна / Eremeeva Irina Alekseevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4073-0679>.



*М.В. Фридман^{1,2,3}, Л.Ф. Левин⁴, Т.А. Леонова^{1,2}, П.Г. Киселев⁴,
О.В. Красько⁵, В.А. Кондратович^{1,2}, А.В. Прохоров³*

Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге

¹Республиканский центр опухолей щитовидной железы, г. Минск, Беларусь

²УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Беларусь

³УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минский район, п. Лесное, Беларусь

⁵Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

*M.V. Fridman^{1,2,3}, L.F. Levin⁴, T.A. Leonova^{1,2}, P.G. Kiselev⁴, O.V. Krasko⁵, V.A. Kondratovich^{1,2},
A.V. Prokharau³*

Clinical and Morphological Characteristics of Patients with Brain Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma

¹Republican Centre for Thyroid Tumours, Minsk, Belarus

²Minsk Municipal Clinical Oncological Centre, Minsk, Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology, Lesnoe, Belarus

⁵National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Введение. Для клинической картины папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) характерны метастазы в лимфатических узлах и, гораздо реже, внутренних органах — легких и костях скелета. Поражение этой опухолью головного мозга описано в единичных наблюдениях или сериях, включающих 5–10 пациентов.

Материалы и методы. По данным Белорусского канцер-регистра за 30-летний период наблюдения из 28 102 пациентов в возрастной группе ≥ 19 лет были идентифицированы 5 мужчин и 6 женщин от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЩЖ и один ребенок (девочка) из 1 641 пациентов в возрасте ≤ 18 лет, у которых подтверждены церебральные метастазы на начальном этапе лечения, либо возникшие в процессе послеоперационного ведения.

Результаты. У мужчин заболевание протекало менее благоприятно: по завершению лечения первичной опухоли у них чаще обнаруживали рецидивы/прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,003$), более низкими были и показатели выживаемости после вовлечения в процесс головного мозга ($p = 0,059$). К неблагоприятным факторам прогноза можно отнести местную распространенность ПРЩЖ: при pT3-T4 значимо чаще были выявлены рецидивы/прогрессирование ($p = 0,04$) и снижение показателей выживаемости ($p = 0,034$). У пациентов с отдаленными метастазами отмечен повышенный риск развития рецидива/прогрессирования заболевания ($p = 0,027$), однако на показатели опухоль-специфической выживаемости наличие органных метастазов не оказало влияния ($p > 0,05$). Лечебная тактика после диагностики церебральных метастазов значительно разнилась, тем не менее у пациентов, которым проводилась лучевая терапия или радиойодтерапия, самостоятельно или в комбинации с химиотерапией, либо как элемент комплексного лечения, выживаемость была выше ($p = 0,022$).

Introduction. As a rule, papillary thyroid carcinoma (PTC) is associated with lymph node metastases, while distant organ involvement such as the lungs and skeletal bones being relatively infrequent. Cerebral metastases are exceptionally rare, limited to individual case reports or small case series, including 5–10 patients each.

Material and methods. Over a 30-year observation period, according to the Belarusian Cancer Registry, out of 28102 patients (19 years or older), five males and six females aged 38 to 74 years at the onset of PTC treatment, and one paediatric patient (female) from a total of 1641 patients (18 years or younger), were identified with confirmed brain metastases either at the initial stages of treatment or during the follow-up.

Results. The disease course was less favorable in men, they succumbed to relapse/progression more frequently after primary tumor treatment ($p = 0.003$) and had reduced survival rates following brain involvement ($p = 0.059$). Local tumor extent, specifically pT3-T4 staging, was associated with a significantly increased risk of recurrences/progression ($p = 0.04$) and decreased survival rates ($p = 0.034$). Patients with distant metastases had an elevated risk of PTC relapse/progression ($p = 0.027$). However, the presence of organ-specific metastases did not affect tumor-specific survival rates ($p > 0.05$). Treatment approaches after diagnosing cerebral metastases varied, but patients who underwent radiation therapy or radiation iodine therapy, either as monotherapy or in combination with chemotherapy or as part of multimodal treatment, had better survival rates ($p = 0.022$).

Выводы. Представлена подробная клинико-морфологическая характеристика 12 пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ, которые развились после завершения радикального лечения первичной опухоли, стали финалом ее неоднократных рецидивов/прогрессирования, а также наблюдения, где ПРЦЖ дебютировал поражением головного мозга. Сформулированы рекомендации по своевременному выявлению очагов опухоли такой нетипичной локализации: следует включать в план обследования КТ/МРТ головного мозга в случаях распространения карциномы в лёгких и/или костях скелета (на любом этапе заболевания) для своевременной диагностики потенциально летальных интракраниальных метастазов.

Ключевые слова: папиллярный рак; щитовидная железа; церебральные метастазы

Для цитирования: Фридман М.В., Левин Л.Ф., Леонова Т.А., Киселев П.Г., Красько О.В., Кондратович В.А., Прохоров А.В. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в головном мозге. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1065–1072. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1065-1072

✉ Контакты: Фридман Михаил Валерьевич, mfridman@tut.by

Введение

Быстрый рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) зафиксирован во многих странах мира с 1980-х гг. По данным GLOBOCAN в 2020 г., РЩЖ диагностирован у 586 000 пациентов, заняв 9-е место. Стандартизованный (мировой стандарт) показатель заболеваемости среди женщин был равен 10,1 на 100 000 населения, что в 3 раза выше, чем среди мужчин. Общемировые данные свидетельствуют, что у женщин на каждые 20 случаев злокачественных новообразований одно обнаруживается в щитовидной железе [1]. С другой стороны, показатели смертности остаются низкими: 0,5 на 100 тыс. у женщин и 0,3 на 100 тыс. у мужчин [1]; по данным Белорусского канцер-регистра, стандартизованный показатель смертности на 100 тыс. населения и в 2011, и в 2015, и в 2020 гг. составлял всего 0,3. Это объясняется прежде всего тем, что большинство пациентов подвергаются лечению на ранней стадии заболевания, поскольку неограниченный доступ к визуализирующим технологиям, прежде всего ультразвукографии, дает возможность исследовать узловые образования небольших размеров, которые характерны для папиллярного рака щитовидной железы (ПРЦЖ), и обнаруживать заболевание на субклинической стадии. Так, согласно собственным наблюдениям, ежегодно оперативному лечению в Республиканском центре опухолей щитовидной железы (Минск, Беларусь) по поводу первичных тиреоидных злокачественных новообразований подвергаются более 1 000 людей в возрасте старше 18 лет, причем у 97 % из них диагностируется ПРЦЖ (у 65 % пациентов размер узла не превышает 10 мм).

Приводятся данные, что ПРЦЖ у взрослых — распространенное заболевание, имеющее

Conclusions. This study presents a detailed clinical and morphological characterization of 12 patients with cerebral metastases from PTC, which either developed after radical treatment for the primary tumor or presented as the initial manifestation of the disease. We provided recommendations for the timely detection of tumors in such atypical locations. CT/MRI of the brain should also be included in the diagnostic plan for patients with distant metastases to the lungs and/or bones (at any stage of the disease) for the prompt diagnosis of potentially life-threatening intracranial metastases.

Keywords: papillary cancer; thyroid; brain metastases

For citation: Fridman MV, Levin LF, Leonova TA, Kiselev PG, Krasko OV, Kondratovich VA, Prokharau AV. Clinical and Morphological Characteristics of Patients with Brain Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1065–1072 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1065-1072

различную склонность к органному метастазированию (1–7 %), в т. ч. с редким вовлечением головного мозга (1 %) [2, 3]. Так, McWilliams и соавт. (2003) описали 16 наблюдений метастазов в головном мозге, выявленных за 25-летний период (из них у 10 пациентов диагностирован ПРЦЖ); еще 12 пациентов выявлены в материале de Figueiredo и соавт. (2014); Tahmasebi и соавт. (2013) представили данные на 9 пациентов; Tsuda и соавт. (2013) за 35 лет наблюдений выявили всего 5 пациентов с метастазами ПРЦЖ в головном мозге; о таком же количестве пациентов сообщают L.N. На и соавт. (2023) [4–8]. Для привлечения внимания к проблеме церебральных метастазов рака щитовидной железы Wu и соавт. (2021) объединили в одну группу как наблюдения с доказанными интракраниальными метастазами, так и пациентов с метастазами в костях черепа (n = 22; у 14 пациентов из этой объединенной когорты диагностирован папиллярный рак) [9]. По данным Dinneen и соавт. (1995) за 50 лет наблюдений у пациентов с ПРЦЖ преимущественно наблюдались метастазы в легких (71 %) и костях (20 %), первичные метастазы в головной мозг отмечены всего у 3 % пациентов, однако повторное прогрессирование приводило в совокупности к частоте поражения головного мозга в 18 % [10].

Таким образом, метастазы ПРЦЖ в головном мозге исключительно редки, и информация о клинико-морфологических характеристиках и результатах лечения заболевания на этой стадии распространения неполная и противоречивая. Превалентность пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ неизвестна (в Беларуси не ведется учет пациентов с метастатическим поражением головного мозга), насколько используемые в настоящее время подходы к диагностике и лечению позволяют своевременно выявить опу-

холевое поражение головного мозга и провести адекватное хирургическое или терапевтическое вмешательство также остается неизвестным. Выяснение этих актуальных вопросов и легло в основу проведенного исследования.

Как следствие, с целью улучшения диагностики и результатов лечения проведен анализ клинико-морфологических данных, ретроспективно собранных в группе пациентов с церебральными метастазами ПРЦЖ за 30-летний период наблюдения.

Материалы и методы

Дооперационный диагноз ПРЦЖ был установлен на основании клинических проявлений заболевания, результатов УЗИ и тонкоигольной биопсии опухоли под контролем УЗИ. Всем пациентам была проведена рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях с томографией шеи и средостения, а также ларингоскопия. Основным методом лечения было выполнение оперативных вмешательств в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной или заместительной гормонотерапии левотироксином, а также (по индивидуальным показаниям) была проведена дистанционная гамма-терапия и полихимиотерапия. Начальная стратификация по группам риска развития рецидива/прогрессирования у пациентов, страдающих ПРЦЖ, проведена на основании дооперационных данных, интраоперационной оценки (распространение опухоли за пределы капсулы щитовидной железы, резектабельность) и результатов послеоперационного морфологического, инструментальных и лабораторных исследований. Определение сывороточного тиреоглобулина (ТГ) было наиболее значимым методом динамического наблюдения. Каждые 6 мес. после проведенного лечения у пациентов были определены уровни тиреотропного гормона гипофиза, ТГ, Т4 свободного и антител к тиреоглобулину на фоне супрессивной или заместительной терапии, а также выполнен УЗИ-контроль органов шеи. Рентген-контроль органов грудной клетки пациенты проходили один раз в год.

У пациентов с ПРЦЖ в периоде динамического наблюдения метастатическое поражение головного мозга было выявлено по обращаемости и в связи с характерной клинической симптоматикой. При дифференциальной диагностике с первичными интракраниальными опухолями и метастазами других новообразований (обычно, распростра-

няются на головной мозг карциномы легкого, молочной железы, почки, толстого кишечника) были использованы клинические, биохимические и радиологические данные. Всем пациентам была проведена компьютерная томография головного мозга с контрастированием, дополненная, при необходимости, МРТ и сцинтиграфией с изотопом I-131. Основными методами лечения были хирургическое удаление (стандартное лечение крупных метастазов с выраженным отеком и масс-эффектом), разновидности лучевой терапии, в т. ч. применялась стереотаксическая радиохирургия на гамма-ноже (при множественных церебральных метастазах с максимальным диаметром до 30 мм) и химиотерапия.

По данным Белорусского канцер-регистра, с 1992 по 2022 гг. среди 28 102 взрослых пациентов и 1 641 детей в возрасте ≤ 18 лет, обнаружено 38 записей о наличии метастазов ПРЦЖ в головном мозге, однако в процессе верификации у подавляющего большинства пациентов эта информация не подтвердилась (рис. 1). Только в 12 наблюдениях диагноз был морфологически установлен по операционному материалу, полученному в результате хирургических вмешательств (удаление первичной опухоли щитовидной железы, рецидивов, метастатических очагов в головном мозге), либо имелась удостоверяющая информация (результаты рентгенологических, радиологических и биохимических исследований), доказывающая вовлечение головного мозга в метастатический процесс. Клинические данные о проведенном обследовании и лечении, рецидивах заболевания были получены из амбулаторных карт пациентов. Биопсийный материал дополнительно был окрашен по стандартной иммуногистохимической методике антителами к TTF1 (клон SPT24) и thyroglobulin (Tg, клон 1D4) в патологоанатомической лаборатории Республиканского центра опухолей щитовидной железы. Все наблюдения ПРЦЖ с церебральными метастазами были верифицированы, реклассифицированы и рестадированы в соответствии актуальными регламентирующими документами ВОЗ [11, 12]. Из анализа исключены те случаи, где диагноз ПРЦЖ устанавливался только по цитологическому материалу и многочисленные, закончившиеся летальным исходом, наблюдения, где медицинская документация оказалась утилизированной.

При анализе выживаемости рассматривались: 1) время наблюдения с момента установления диагноза ПРЦЖ до смерти от основного заболевания или прекращения наблюдения в связи с окончанием исследования; 2) время наблюдения с момента выявления церебральных метастазов до смерти от основного заболевания или прекращения наблюдения в связи с окончанием исследования. Событием в обоих случаях считали смерть от основного заболевания.

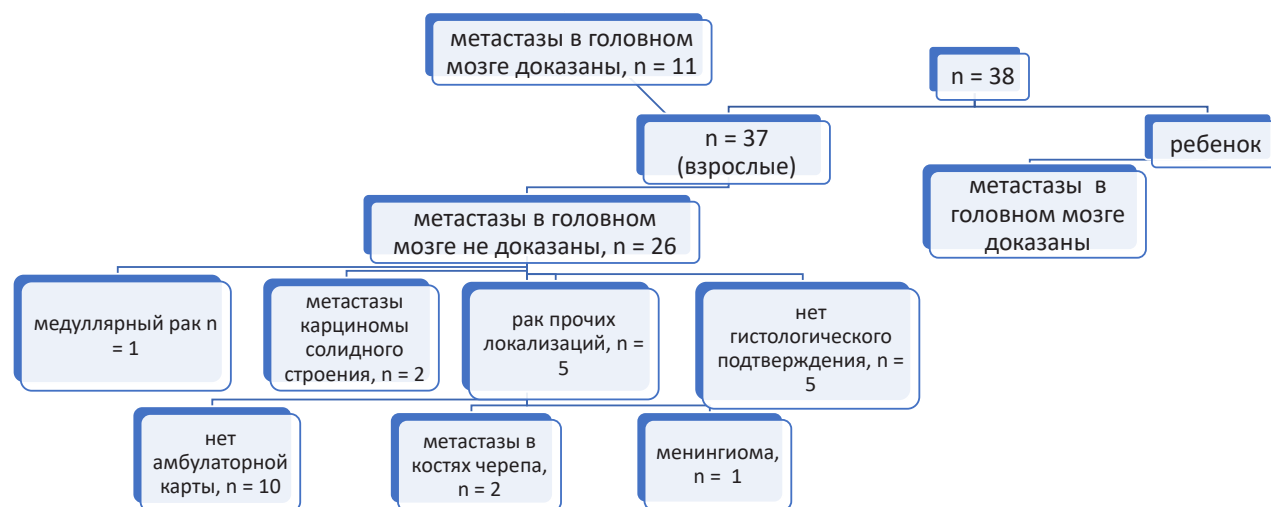


Рис. 1. Схематическое представление о включении и исключении пациентов из исследования

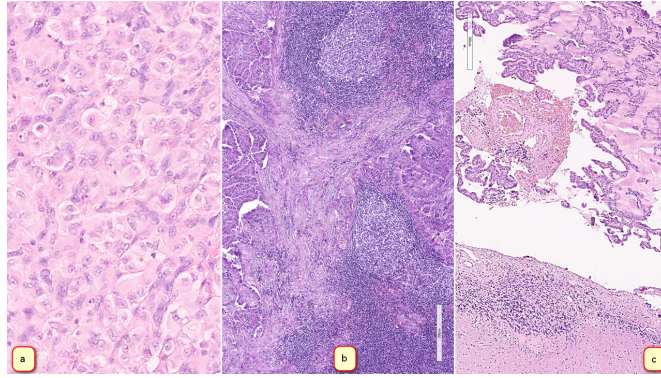


Рис. 2. Онкоцитарный вариант папиллярного рака щитовидной железы.

а — крупные опухолевые клетки с оксифильной цитоплазмой и округлым ядром с ядрышком, растут солидными пластами; б, с — метастазы в лимфатическом узле и мозжечке представлены сосочковыми структурами. Окраска — гематоксидин и эозин. Ув. 400 (а), 75 (б, с)

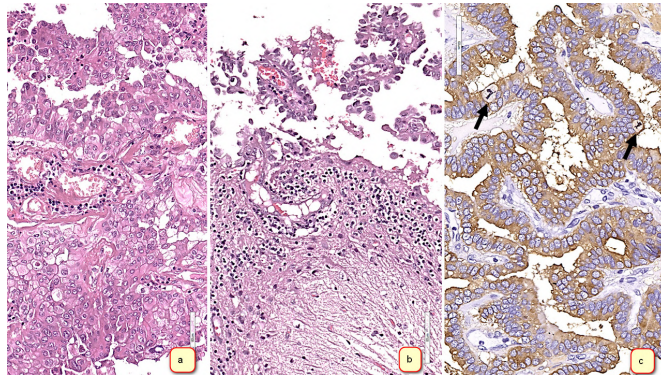


Рис. 3. Агрессивные варианты папиллярного рака щитовидной железы.

а — столбчатоклеточный (первичная опухоль); б — «мезонефроидный» (мозжечок); с — высококлеточный с повышенной митотической активностью (патологические митозы отмечены стрелками). Окраска — гематоксидин и эозин (а, б); иммуногистохимическое окрашивание с антителом thyroglobulin, clone 1D4 (с). Ув. 350 (а, б), 400 (с)

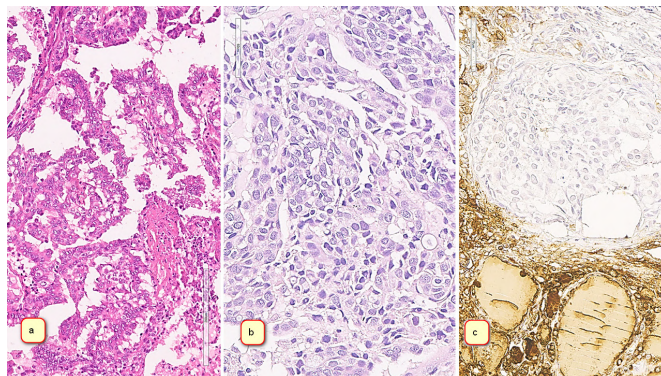


Рис. 4. Признаки снижения дифференцировки в папиллярном раке щитовидной железы.

а — фокусы некроза, б — солидная архитектура, утрата типичных для папиллярной карциномы ядерных изменений; с — отсутствие экспрессии thyroglobulin. Окраска гематоксидин и эозин (а, б), иммуногистохимическое окрашивание с антителом thyroglobulin, clone 1D4 (с). Ув. 200 (а), 400 (б), 300 (с)



Рис. 5. Компьютерные томограммы поражения костей черепа (а) и метастаза в мозжечок (б, стрелка)

Медианы наблюдений рассчитывались согласно Schemper и Smith (1996), метод 2 [13].

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью оценки Каплана – Майера, сравнения групп проводилось по лог-ранк критерию. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ПРЦЖ с поражением головного мозга был установлен у 12 пациентов — 11 взрослых и одного ребенка. Медиана наблюдений с момента диагноза ПРЦЖ составила 17 лет, медиана наблюдений с момента выявления церебральных метастазов составила 4 года.

Так, метастатическое поражение головного мозга наблюдалось у 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЦЖ (медиана — 60 лет). Размер новообразований в щитовидной железе варьировал от 7 до 110 мм (медиана — 49 мм). Опухоли с выраженным местным распространением (pT4a) обнаружены у четырех пациентов, регионарные метастазы у 7 человек (в 6 наблюдениях — N1b), отдаленные метастазы у трех (двое с метастазами в головном мозге). В I-й стадии ПРЦЖ выявлен у трех пациентов, во II-й — у 5, в III-й — у двух и в IVb — у одного пациента. При гистологическом исследовании наблюдались разнообразные варианты папиллярного рака, причем у двух пациентов выявлен считающийся неагрессивным онкоцитарный вариант (рис. 2), а в 5 наблюдениях опухоль была представлена преимущественно классическим ПРЦЖ, но с фокусами высоко- или столбчатоклеточного строения, «мезонефроидными» участками либо признаками снижения дифференцировки в виде появления очагов спонтанного некроза и/или повышенной митотической активности (рис. 3). Еще у 4 пациентов строение опухоли соответствовало низкодифференцированному ПРЦЖ (рис. 4).

Клиническое течение ПРЦЖ в описываемой группе взрослых пациентов проходило по нескольким сценариям. По первому из них в течение ближайшего периода наблюдения (2–4 года) после радикального оперативного вмешательства выявлено прогрессирование заболевания в регионарных лимфатических узлах ($n = 2$), отдаленные метастазы в легких ($n = 3$), костях скелета ($n = 1$). Еще у одного из пациентов достичь стабилизации заболевания длительное время не удавалось: после завершения радикальных операций обнаруживались резидуальные метастазы в лимфатических узлах и, несмотря на проводимое лечение (удаление метастатических очагов, радиойодтерапия), следовало еще несколько рецидивов.

В дальнейшем течение заболевания также имело некоторые различия: метастазы в головном мозге обнаруживались в короткий срок (7–36 мес.) после завершения лечения рецидива ($n = 6$) или через более длительный период (у одной пациентки метастаз в мозжечке манифестировал через 14 лет после завершения лечения рецидивов, на 25 году от начала заболевания).

Еще одним вариантом клинического течения было развитие отдаленных метастазов (и сразу в головном мозге) по прошествии более длительного временного промежутка (6–7 лет) после завершения радикального лечения ($n = 2$). И еще у двух пациентов ПРЦЖ дебютировал поражением головного мозга, причем один из них трехкратно был подвергнут нейрохирургическим вмешательствам по поводу «первичной» опухоли, и только по результатам третьей операции была установлена метастатическая природа новообразования.

Необходимо подчеркнуть, что все нейрохирургические вмешательства (у 6 пациентов) проводились по поводу «первичных» опухолей головного мозга.

Летальным исходом, связанным с прогрессированием ПРЦЖ, завершились истории болезней 5 пациентов, у одной пациентки отмечена смерть от других заболеваний на 17 году после удаления первичной опухоли в щитовидной железе.

Метастаз в головном мозге по второму сценарию также развился у пациентки, бывшей на момент лечения ПРЦЖ ребенком (9,5 лет). Возникновение опухоли было связано с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС (возраст во время «йодного удара» — 3 года), распространенность процесса соответствовала pT1bN1bM0 (размер опухоли — 15 мм, прорастание в жировую клетчатку за пределы капсулы щитовидной железы, по гистологическому строению — инвазивный фолликулярный вариант папиллярного рака). После проведения хирургического этапа лечения в объеме тотальной тиреоидэктомии с фасциально-футлярной центральной и ипсилатеральной лимфаденэктомией пациентке проведен курс дистанционной радиотерапии (суммарная доза — 30 Гр) и абляционный курс терапии радиоактивным йодом (активность — 1 ГБк). Спустя 5 лет (возраст — 15 лет) по завершении лечения при контрольной радиойоддиагностике были обнаружены метастазы в костях скелета, легких и головном мозге. В дальнейшем пациентке провели 4 курса терапии радиоактивным йодом (активность — 26,241 ГБк). В настоящее время, спустя 22 года после завершения лечения отмечается стабилизация, данные за прогрессирование заболевания отсутствуют.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, результаты анализа показали, что у мужчин

заболевание протекало менее благоприятно: после завершения лечения у них чаще обнаруживали рецидивы/прогрессирование опухолевого процесса ($p = 0,003$), более низкими были и показатели выживаемости после вовлечения в процесс головного мозга ($p = 0,059$). Также к неблагоприятным факторам прогноза можно отнести распространенность опухоли в щитовидной железе (pT3-T4): при выраженном местном распространении опухоли также значимо чаще были выявлены рецидивы/прогрессирование ($p = 0,04$) и снижение показателей выживаемости ($p = 0,034$). Пациенты с отдаленными метастазами ПРЩЖ имели повышенный риск развития рецидива/прогрессирования заболевания ($p = 0,027$), однако на показатели опухоль-специфической выживаемости наличие органных метастазов не оказало влияния ($p > 0,05$). Лечебная тактика после диагностики церебральных метастазов значительно различалась, однако у пациентов, которым проводилась лучевая терапия или радиойодтерапия, самостоятельно или в комбинации с химиотерапией, либо как элемент комплексного лечения, выживаемость была выше ($p = 0,022$).

Обсуждение

Хотя ПРЩЖ стал распространенным заболеванием, морфологическая диагностика этой опухоли по-прежнему трудна. Особенно это касается пациентов с нетипичной локализацией метастаза и при отсутствии сведений о наличии опухоли в щитовидной железе. Такие ошибки весьма серьезны, они отражаются на тактике лечения и судьбе пациента. Как уже указывалось выше, в одном из наших наблюдений понадобилось более двух лет и три операции, чтобы диагностировать метастазы ПРЩЖ в головном мозге. Другая крайность — неправильная интерпретация гистологической картины у пациентов с анамнезом опухоли щитовидной железы. Так, при анализе протокола вскрытия одного из пациентов, отмеченных в базе данных Белорусского канцер-регистра, как умершего от метастаза ПРЩЖ в головном мозге, выяснилось, что в действительности новообразование оказалось менингиомой. Соответственно, чрезвычайно важно для диагностики церебральных метастазов иметь биохимическое подтверждение (необходимо ориентироваться на уровень тиреоглобулина) и данные результатов исследования с применением различных визуализирующих методик (рис. 5). Следует отметить, что у одного из пациентов изучаемой группы были получены отрицательные результаты скинтиграфии (без признаков включения радиофармпрепарата)

за 9 мес. до обнаружения церебральных метастазов, но морфологическое исследование удаленного из головного мозга образования показало метастаз ПРЩЖ, причем иммунофенотип (Ck7+, TTF1+, Pax8+, слабая очаговая экспрессия Tg в цитоплазме единичных опухолевых клеток) свидетельствовал о радиойод-негативном характере опухоли.

В действующих в Беларуси «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований» всесторонне освещены вопросы дооперационной верификации РЩЖ, объем оперативного вмешательства и особенности ведения пациентов с целью профилактики рецидивов и развития отдаленных метастазов [14]. Следует отметить, что требования клинического протокола полностью соблюдены во всех изученных наблюдениях, за исключением одного пациента с поздней диагностикой метастатического поражения головного мозга. С одной стороны, малое количество наблюдений ПРЩЖ с церебральными метастазами доказывает, что лечебная тактика выбрана правильно и у подавляющего большинства пациентов агрессивное хирургическое лечение, дополненное курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапии, достаточно эффективно предотвращает возврат заболевания. С другой стороны, биологическое поведение опухоли в индивидуальных случаях остается непредсказуемым, и даже использование полного спектра возможностей лечения не гарантирует от генерализации процесса. Показательными примерами служит поражение головного мозга у девочки 9 лет и женщины в возрасте 61 года на момент операции с минимальной распространенностью опухолевого процесса (размеры узла в щитовидной железе — до 20 мм), развившееся по прошествии 5–7 лет после завершения лечения первичной опухоли.

Ответ на лечение церебральных метастазов ПРЩЖ также непредсказуем. В одних случаях эффективный контроль заболевания достигался после применения радиотерапии, системной химиотерапии и таргетных препаратов, которые вводились в схему лечения при наличии мутации в онкогене BRAF. Только хирургическое либо симптоматическое лечение метастазов ПРЩЖ в головном мозге было менее эффективным.

Интересно отметить, что возраст пациентов, региональное распространение и особенности морфологического строения не повышают риск неблагоприятного исхода. Тем не менее микроскопические особенности опухоли заслуживают особого внимания, поскольку могут быть потенциально связаны с повышенным риском развития рецидивов/прогрессирования после завершения лечения ПРЩЖ ($p = 0,062$).

Заключение

Нужно подчеркнуть, что представленная серия наблюдений редкого феномена (12 пациентов за 30-летний период наблюдения) не дает оснований для пересмотра практикуемых алгоритмов диагностики и лечения. Тем не менее знание о существовании такого рода нетипичных проявлений ПРЩЖ заставляет включать в обследование и КТ/МРТ головного мозга в случаях обнаружения опухолевых очагов в лёгких и/или костях скелета для своевременной диагностики потенциально летальных церебральных метастазов.

Выводы:

1. Метастатическое поражение головного мозга — исключительно редкий феномен (за 30-летний период наблюдения из 28 102 пациентов в возрастной группе ≥ 19 лет были идентифицированы 5 мужчин и 6 женщин (0,04 %) от 38 до 74 лет к началу лечения ПРЩЖ и один ребенок (девочка) из 1 641 пациентов (0,06 %) в возрасте ≤ 18 лет), который, как правило (9 из 12 пациентов), отмечался в период наблюдения после проведения стандартного лечения.

2. Риск развития рецидивов/прогрессирования у пациентов исследуемой группы ассоциирован с полом (у мужчин риск повышен, $p = 0,003$), морфологическим строением опухоли (при агрессивных и высоко агрессивных вариантах можно ожидать негативного развития событий после завершения основного блока стандартных лечебных мероприятий, $p = 0,062$), выраженным местным распространением опухоли в щитовидной железе ($p = 0,004$) и наличием отдаленных метастазов ($p = 0,027$).

3. На снижение показателей опухоль-специфической выживаемости после обнаружения церебральных метастазов наибольшее влияние оказали местное распространение опухоли (pT3-4 по сравнению с pT1-2, $p = 0,034$) и выбор тактики лечения (комбинированное/комплексное лечение с применением лучевой терапии либо радиойодтерапия показали лучшие результаты ($p = 0,022$) по сравнению с использованием только хирургического или симптоматического лечения).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Фридман М.В. — идея и разработка концепции научной работы, сбор и анализ материала, верификация диагноза, отбор пациентов в группу исследования, подготовка иллюстративного материала, составление черновика рукописи;

Левин Л.Ф. — подготовка данных канцер-регистра;

Леонова Т.А., Киселев П.Г. — верификация диагноза, отбор пациентов в группу исследования, редакция рукописи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Краско О.В. — статистическая обработка данных;

Кондратович В.А., Прохоров В.А. — научная консультация, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Fridman M.V. conceptualized and developed the research concept, conducted data collection and analysis, verified diagnoses, selected patients for the study group, prepared illustrative material, and drafted the manuscript;

Levin L.F. prepared the cancer registry data;

Leonova T.A. and Kiselev P.G. verified diagnoses, selected patients for the study group, edited the manuscript, and critically reviewed it, contributing valuable intellectual content;

Krasko O.V. conducted statistical data analysis;

Kondratovich V.A. and Prokhorov V.A. provided scientific consultation and critically reviewed the manuscript, contributing valuable intellectual content.

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):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg.* 2002;26(8):879-85. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6612-1>.
3. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clin Nucl Med.* 2007;32(6):440-4. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31805375ca>.
4. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer.* 2003;98(2):356-62. <https://doi.org/10.1002/cncr.11488>.
5. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid.* 2014;24(2):270-6. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0061>.
6. Tahmasebi FC, Farmer P, Powell SZ, et al. Brain metastases from papillary thyroid carcinomas. *Virchows Arch.*

- 2013;462(4):473-80. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1394-4>.
7. Tsuda K, Tsurushima H, Takano S, et al. Brain metastasis from papillary thyroid carcinomas. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(5):817-819. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.139>.
 8. Ha LN, Khanh LQ, Hanh NTM, et al. Screening and treatment of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case series. *Thyroid Res*. 2023;16(1):1. <https://doi.org/10.1186/s13044-023-00146-8>.
 9. Wu T, Jiao Z, Li Y, et al. Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study of 22 patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:730025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.730025>.
 10. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2041-5. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608252>.
 11. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. Wiley-Blackwell, Hoboken. 2016;(8):51-54.
 12. WHO classification of tumours editorial board. *Endocrine and neuroendocrine tumours* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2022. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
 13. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343-6. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x).
 14. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний: клинический протокол / Министерство здравоохранения республики Беларусь. Минск: Профессиональные издания. 2019:443-457 [Diagnosis and Treatment Algorithms for Malignant Diseases: A Clinical Protocol. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional Publications. 2019:443-457 (In Russ.)]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W-21833500p&p1=1>

Поступила в редакцию 13.06.2023

Прошла рецензирование 19.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Фридман Михаил Валерьевич / Fridman Mikhail Vasilevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9016-7434>.

Киселев Павел Геннадьевич / Kiselev Pavel Gennadevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-263X>.

Красько Ольга Владимировна / Krasko Olga Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>.

Левин Леонид Фимович / Levin Leonid Fimovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5303-7304>.

Леонова Татьяна Авенировна / Leonova Tatiana Avenirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5442-7364>.

Кондратович Виктор Александрович / Kondratovich Victor Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4181-2965>.

Прохоров Александр Викторович / Prokharau Alexander Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9429-0138>.



Д.И. Румянцева¹, Э.М. Мамизев¹, Н.А. Шчекутеев¹, Д.П. Семейко¹,
С.Б. Петров^{1,2}, А.К. Носов¹

Реконструктивное лечение нижней трети мочеточника у онкологических больных

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

²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

D.I. Rumyantseva¹, E.M. Mamizhev¹, N.A. Shchekuteev¹, D.P. Semeyko¹, S.B. Petrov^{1,2}, A.K. Nosov¹

Reconstructive Surgery of the Lower Third of the Ureter in Cancer Patients

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Частота компрометирования мочеточника опухолью в области малого таза колеблется от 15 до 20 %. Определение лечебной тактики при протяженных дефектах мочеточника актуально у пациентов со сложными рецидивными стриктурами мочеточников после перенесенного ранее лечения. Однако использование аппендикса для реконструкции протяженных дефектов мочеточника остается дискуссионным.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с августа 2019 по июнь 2021 гг. проведено 9 операций по замещению дефектов мочеточника методом лоскутной транспозиции аппендикса: 6 — слева (66,67 %), 3 — справа (33,3 %). Проперированно 7 женщин (77,78 %) и 2 мужчин (22,2 %). Средний возраст 53,8 ± 11 лет. Средний индекс массы тела составил 24,6 кг/м².

Результаты. Средняя протяженность диастеза 5,4 ± 2,6 см. Средняя длина аппендикса 8,4 ± 1,8 см. В 4 случаях (44,4 %) сформированы анастомозы «конец-в-конец», в 5 случаях (55,6 %) операция дополнена методикой Демеля. Средняя продолжительность операции 251 ± 38,2 мин., кровопотеря 112 ± 58,2 мл. Медиана удаления мочеточникового стента — 36 ± 17,2 дней. Средняя продолжительность госпитализации — 14 ± 5,0 дней. Медиана наблюдения — 15 ± 6,6 мес. Ранние осложнения (< 30 дней): 3 случая мочевого затёка (Clavien-Dindo II), 1 случай ипсилатерального гидронефроза (Clavien-Dindo I). Поздние осложнения (> 30 дней): 2 случая афункционирующей почки (Clavien-Dindo III-IVa), 1 случай рефлюкс-пиелонефрита (Clavien-Dindo IIIa), 2 случая пиелозктазии (Clavien-Dindo I). Выводы. Лоскутная транспозиция аппендикса технически трудная, но возможная операция при протяжённых стриктурах мочеточников. Однако различные патологические процессы, развившиеся на фоне предшествующего лечения, потенциально увеличивают риск развития повторных дефектов анастомозов. Поэтому, учитывая небольшую выборку пациентов, требуется проведение дальнейших исследований по данному вопросу.

Ключевые слова: мочеточник; аппендикс; пластика; онкология

Для цитирования: Румянцева Д.И., Мамизев Э.М., Шчекутеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К. Реконструктивное лечение нижней трети мочеточника у онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1073–1080. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1073-1080

✉ Контакты: Румянцева Дарья Игоревна, shinigami.rdi@gmail.com

Introduction. The frequency of involvement of the ureters in case of pelvis tumors ranges from 15 to 20 %. It is important to determine treatment strategies for long-segment ureteral defects (LSUD) in patients with recurrent complex ureteral strictures after initial treatment. The use of the appendix as a plastic material for the reconstruction of LSUD remains controversial.

Materials and Methods. From August 2019 to June 2021 at N.N. Petrov NMRC of Oncology, nine surgeries were performed to replace ureteral defects (UD) by flap transposition of the appendix: six on the left (66.67 %), three on the right (33.3 %). seven women (77.78 %) and two men (22.2 %) were operated. Mean age was 53.8 ± 11 years. Average BMI was 24.6 kg/m².

Results. The average diastasis was 5.4 ± 2.6 cm. The average length of the appendix was 8.4 ± 1.8 cm. In four cases (44.4%) end-to-end anastomoses were formed, and in five cases (55.6%) replacement of the ureter with an appendix and a flap of the bladder according to the Demel method was performed. Mean duration of surgery 251 ± 38.2 min, blood loss 112 ± 58.2 ml. Median time from the date of surgery until the ureteral stent removal was 36 ± 17.2 days. Average length of hospital stay was 14 ± 5 days. Median follow-up was 15 ± 6.6 months. Early complications (< 30 days): three cases of urinary edema (Clavien-Dindo II), one case of ipsilateral hydronephrosis (Clavien-Dindo I). Late complications (> 30 days): two cases of non-functioning kidney (Clavien-Dindo III-IVa), one case of reflux nephropathy (Clavien-Dindo IIIa), two cases of pyelectasis (Clavien-Dindo I).

Conclusion. Flap transposition with the appendix is a technically difficult but possible option for treating extended ureteral strictures. However, various pathologies that have developed against the background of previous treatment potentially increase the risk of recurrent anastomotic defects. Therefore, given the small cohort of patients, further research is required.

Keywords: ureter; appendix; plastic surgery; oncology

For Citation: Rumyantseva DI, Mamizhev EM, Karaseva ME, Shchekuteev NA, Semeyko DP, Petrov SB, Nosov AK. Reconstructive surgery of the lower third of the ureter in cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1073–1080 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1073-1080

Введение

Протяжённые дефекты мочеточника (ДМ) продолжают оставаться проблемой для урологов и онкоурологов. Интерпозиция подвздошного кишечника получила широкое признание, хотя эта сложная процедура и связана с некоторыми потенциальными осложнениями. Обструкция слизистой оболочки и нарушения обмена веществ являются частыми осложнениями кишечной транспозиции. Толстая кишка редко используется для реконструкции мочеточника из-за ее большого диаметра и площади слизистой оболочки. Однако транспозиция сегмента толстой кишки является хорошей заменой при реконструкции дефектов длинного сегмента мочеточника, а долгосрочные наблюдения подтверждают минимальные осложнения и улучшение функции почек.

Альтернативой для пациентов с нативным аппендиксом может быть аппендикулярная интерпозиция, однако по данным литературных источников, эта процедура часто ограничивается реконструкцией правого мочеточника. Аппендикулярная уретеропластика стала возможным и эффективным вариантом лечения пациентов со сложными проксимальными и среднеуретральными стриктурами правого мочеточника. В данной статье мы представляем наш взгляд на аппендикулярную реконструкцию мочеточника, в частности восстановление нижней трети мочеточника с левой стороны.

Материалы и методы

Выполнен анализ результатов лечения 9 больных, повторно или первично (интраоперационно) оперированных по поводу ДМ после лечения основного онкологического заболевания на базе хирургического онкоурологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с августа 2019 г. по июнь 2021 г. Во всех случаях кроме одного ДМ был локализован в области дистальной части. Распределение больных по возрастному-половой характеристике представлено в табл. 1.

Этиологическая характеристика поражений мочеточников представлена в табл. 2 и 3. Во всех случаях с целью ликвидации ДМ первым этапом была выполнена широкая

мобилизация илеоцекального угла, отключен аппендикс аппаратным швом Endo-gia 45 мм, при левостороннем поражении червеобразный отросток перемещен антиперистальтически под брыжейкой сигмовидной кишки на левую сторону после предварительной мобилизации мезоаппендикса в виде «треугольника».

Всем пациентам был установлен мочеточниковый стент 7 Fr. Компьютерная томография (КТ) с урографией проводилась на 3-, 7-е, 11-е сутки после операции. Оценка почечной функции проводилась лабораторным контролем уровня креатинина. Динамическая нефросцинтиграфия (ДН) проводилась на 90-е сутки.

Результаты

В задачу нашего исследования входила оценка возможности использования аппендикулярного отростка в качестве материала для замещения ДМ с последующим анализом результатов данной пластической операции в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Интраоперационно после мобилизации и ликвидации ДМ проводилась оценка длины диастаза между концами мочеточника, также оценивались протяжённость и проходимость имеющегося червеобразного отростка. Во всех случаях у пациентов имелся аппендикс удовлетворительных характеристик, пригодный для трансплантации. Средняя длина аппендикса составила $8,4 \pm 1,8$ см при средней протяженности диастаза $5,4 \pm 2,6$ см. В 4 случаях (44,4 %) были сформированы мочеточниковые анастомозы узловыми швами нитью 4/0-5/0 по типу «конец-в-конец» (рис. 1). В других случаях (55,6 %), ввиду низкой локализации ДМ, операция дополнена методикой Демеля с формированием трубчатого лоскута из стенки мочевого пузыря (рис. 2).

Средняя продолжительность операции составила $251 \pm 38,2$ мин., средняя кровопотеря около $112 \pm 58,2$ мл. Интраоперационных осложнений зафиксировано не было. Удаление нефростомического дренажа при его наличии происходило на 10 послеоперационные сутки. В среднем удаление мочеточникового стента происходило через 1 мес. ($36 \pm 17,2$ дней). Средняя продолжительность госпитализации составила $14 \pm 5,0$ дней.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Оцениваемые показатели	Значение
Пол	
Мужчины	2
Женщины	7
Средний возраст	$53,8 \pm 11$ лет
Средний ИМТ	$24,6 \text{ кг/м}^2$
Сторона поражения	
Слева	6
Справа	3
Уровень поражения	
Верхняя треть	1
Нижняя треть	8

Таблица 2. Этиология поражения

Причина поражения мочеточника	Количество
Постлучевая стриктура	3
Сдавление опухолью	3
Рубцовая деформация	1
Мочеточнико-влагалищный свищ	1
Рак мочеточника у пациента с единственной почкой	1

Таблица 3. Характеристика пациентов в зависимости от распространения опухолевого процесса

Пациент	Диагноз	Распространение	Лечение	
			Оперативное	Иное
Х.	Рак тела матки	T1aN0M0	Лапароскопия, операция Вертгейма	-
К.	Рак яичника	T3cN0M0	Неоднократная лапаротомия, экстирпация матки с придатками, удаление рецидивного узла малого таза	4 цикла ПХТ GemCP
Ш.	Рак ректосигмоидного отдела кишки	T3N0M0	Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки	-
Т.	Неходжкинская лимфома. Анапластическая крупноклеточная	Паховые, подвздошные, бедренные, подколенные, забрюшинные лимфоузлы	-	4 цикла ПХТ СНОЕР
П.	Рак шейки матки	T1bN1M0	Лапароскопическая, нервосберегающая радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией	3 цикла АПХТ по схеме ТР. ДЛТ РОД = 2 Гр, СОД = 46 Гр + радиосенсибилизация цисплатином 40 мг/м ² . Брахиотерапия РОД = 7 Гр, СОД = 21 Гр
Д.	Рак шейки матки	T2bN0M0	Лапаротомия, операция Вертгейма	3 цикла ПХТ ТР. ДЛТ РОД = 2 Гр, СОД = 46 Гр
Е.	Рак предстательной железы	T3bN1M0	Лапароскопическая радикальная простатэктомия с тазовой лимфодиссекцией	Конформное облучение области малого таза РОД = 2,0 Гр, СОД = 50,0 Гр, область ложа предстательной железы РОД = 2,6 Гр, СОД = 65 Гр, БЭД = 76,14 Гр
М.	Герминогенная несеминозная опухоль яичка	T2N3M1a S3	Лапаротомия, забрюшинная лимфаденэктомия	4 цикла ПХТ ВЕР
Ки.	Двусторонний рак мочеточников	(слева) T1aN0M0	Нефруретерэктомия справа	-

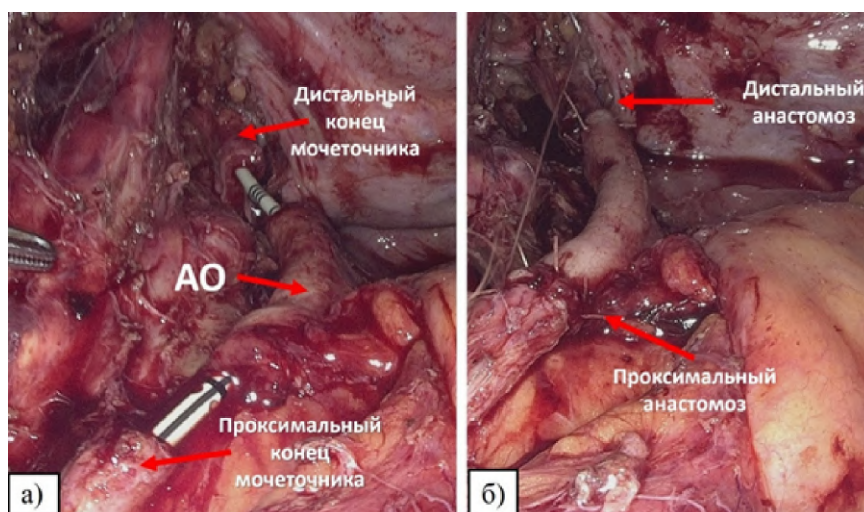


Рис. 1. Формирование мочеточникового анастомоза по типу «конец-в-конец»: а — стентирование; б — формирование анастомозов узловыми швами

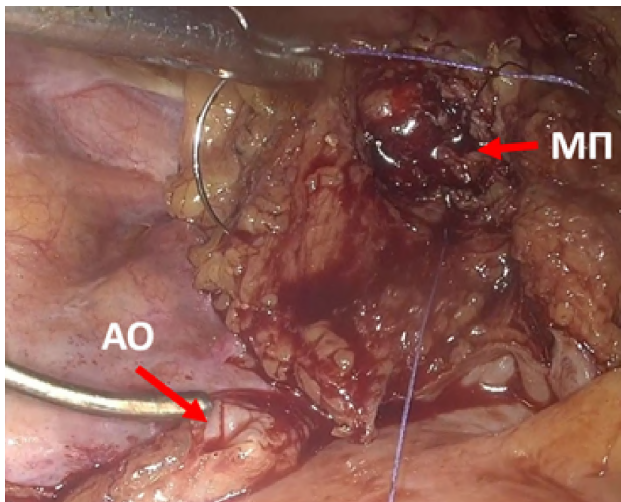


Рис. 2. Формирование трубчатого лоскута из стенки мочевого пузыря по методике Демеля

Среди ранних осложнений (< 30 дней) нами было зафиксировано 3 случая незначительного мочевого затёка в области сформированных

анастомозов (Clavien-Dindo II) не более 4 мл и 1 случай ипсилатерального гидронефроза (Clavien-Dindo I). Все случаи были разрешены консервативно без проведения дополнительных инвазивных процедур и назначения антибактериальной терапии. В трёх случаях ограниченного мочевого затёка нахождение нефростомического дренажа было пролонгировано до трёх недель.

В позднем послеоперационном периоде (> 30 дней) наблюдалось 2 случая афункционирующей почки (Clavien-Dindo IVa), потребовавших проведения нефрэктомии. Также 1 случай обструктивного рефлюкс-пиелонефрита (Clavien-Dindo IIIa) потребовал временной установки нефростомического дренажа сроком на две недели на фоне антибактериальной терапии. 2 случая пиелозктазии (Clavien-Dindo I) не потребовали назначения дополнительного лечения.

Время наблюдения пациентов в настоящий момент $15 \pm 6,6$ мес. (табл. 4).

Таблица 4. Последнее контрольное обследование: сентябрь 2023 г.

Пациент	Осложнения > 12 мес.	СКФ, СКД-ЕРІ	Креатинин	УЗИ	КТ	ДНС
Ш.	Выбыл (нефрэктомия)					
Е.	Выбыл (нефрэктомия)					
К.	Нет контакта с апреля 2022					
Т.	Нет	87,11	65,6	Норма	Норма	-
Ки.	Нет	50,44	98,7	Норма	-	-
Д.	Нет	87,84	71,6	Норма	Норма	Норма
М.	Нет	70,84	107	Норма	-	-
П.	Нет	57,18	102	Норма	Норма	Норма
Х.	Нет	79,91	76	Норма	Норма	Норма



Рис. 3. Мочеточничко-вагинальный свищ слева на предоперационной КТ

Клинический случай. Пациентка 47 лет, после оперативного лечения в объёме операции Вертгейма по поводу рака шейки матки. Послеоперационный период осложнился нагноением лимфокисты в левой подвздошной области. В ходе КТ выявлен мочеточниково-влагалищный свищ с вовлечением нижней трети левого мочеточника (рис. 3).

В ходе нашей консультации в 2022 г. была предложена операция по разобщению мочеточниково-влагалищного свища с одномоментной пластикой нижней трети левого мочеточника аппендикулярным отростком.

Техника. После выполнения стандартного лапароскопического доступа и приведения пациентки в положение Тренделенбурга, выполнена мобилизация нижней трети левого мочеточника. Визуализирован мочеточниково-влагалищный свищ, после чего первым этапом операции выполнено разобщение указанного свища. Вторым этапом выполнялась аппендикулярная пластика.

Выполнена широкая мобилизация илеоцекального угла и аппендикулярного отростка с мезоаппендиксом. После предварительной оценки длины и местного кровоснабжения аппендикулярный отросток отсечён от купола слепой кишки аппаратным швом. Далее сформировано окно в брыжейке сигмовидной кишки для перемещения аппендикулярного отростка на левую сторону, при этом брыжейка кишки последовательно перфорирована с двух сторон — от аппендикулярного отростка и от левого мочеточника до достижения оптимальной ширины окна брыжейки. Затем аппендикулярный отросток перемещён под брыжейкой сигмовидной кишки на левую сторону после предварительной мак-

симальной мобилизации мезоаппендикса в виде «треугольника» (рис. 4). Следующим этапом выполнена резекция поражённого участка левого мочеточника в пределах неизменной ткани. Заключительным этапом на предварительно установленном стенте (Ch7) сформированы проксимальный уретероаппендиксоанастомоз и дистальный аппендиксоцистоанастомоз по методике Демеля.

Послеоперационный период протекал гладко: выполнена контрольная ретроградная цистография — данных за мочевой затек не получено. Уретральный катетер удалён на 12-е послеоперационные сутки. Мочеточниковый стент удалён на 24-е послеоперационные сутки.

Контрольное обследование проводилось через 3, 6, 9 и 12 мес. (рис. 5). По данным ультразвукового исследования (УЗИ), отмечалась пиелэктазия слева со стойкой положительной динамикой — чашечно-лоханочная система (ЧЛС) умеренно расширена, лоханка — 30 мм, чашечки — до 5 мм (ранее до 16 мм). По данным КТ, мочеточник оставался проходим на всём протяжении с признаками расширения в области трансплантата до 1,5 см в диаметре, функция левой почки не нарушена. Также пациенткой была выполнена контрольная динамическая ангионеврофосцинтиграфия, согласно которой отмечено улучшение выделительной функции левой почки в динамике.

Обсуждение

На сегодняшний день для лечения дефектов мочеточника реализованы разнообразные хирургические варианты, однако выбор оптимального лечения может быть затруднителен. Короткие

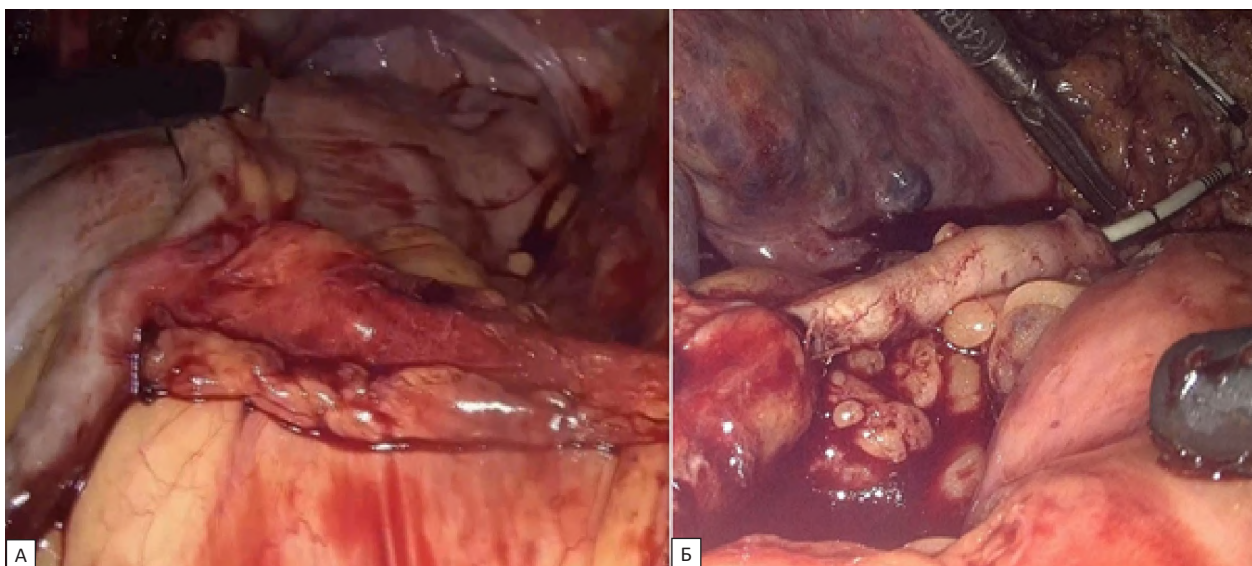


Рис. 4. а — аппендикулярный трансплантат на брыжейке; б — формирование анастомозов левого мочеточника

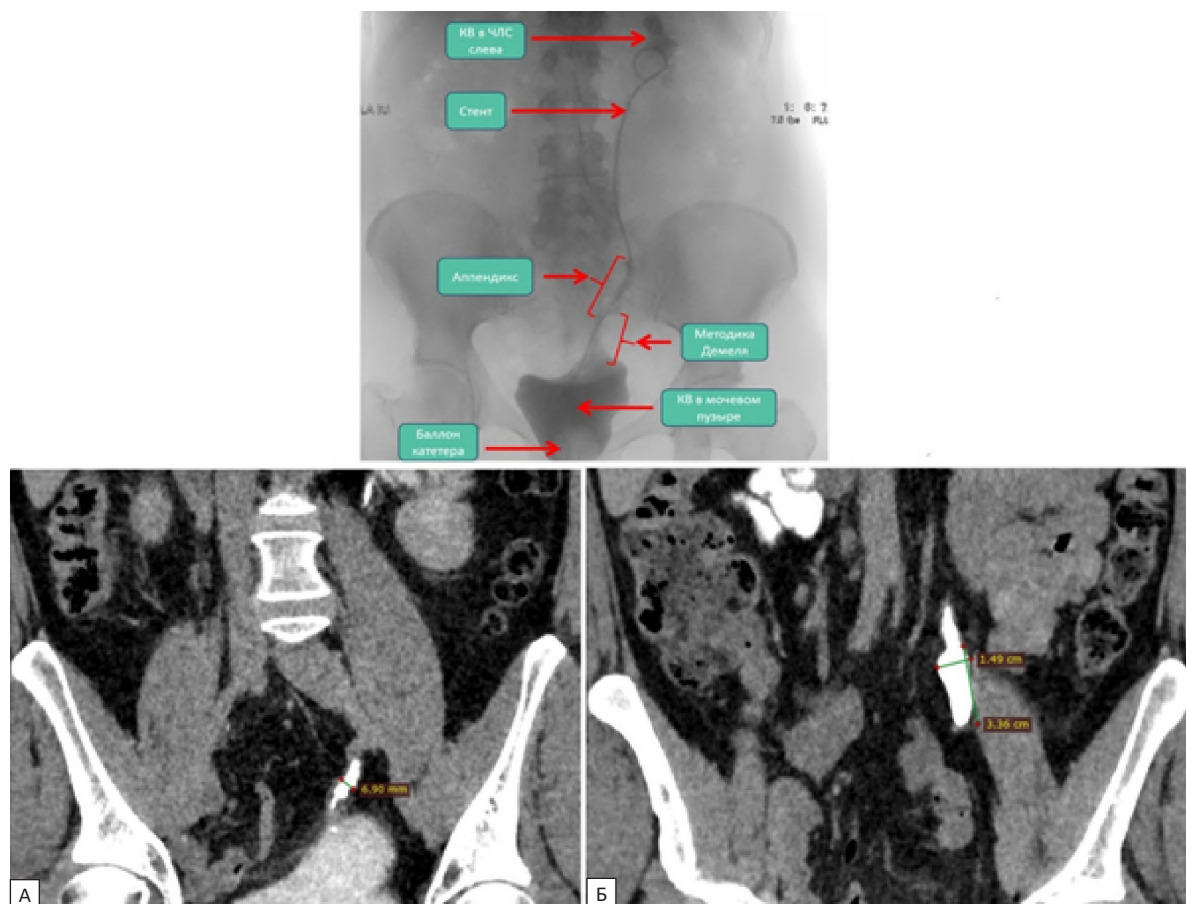


Рис. 5. Контрольное обследование: а — послеоперационная ретроградная цистография; б — КТ через 12 мес.: левый мочеточник проходим на всём протяжении

поражения проксимального или среднего отделов мочеточника обычно поддаются наложению ненапряжного анастомоза по типу «конец-в-конец» после резекции поражённого фрагмента или также возможно эндоскопическое лечение стриктур мочеточников [1, 2]. Короткие дистальные ДМ обычно лечат путем уретеронеоцистостомии с или без формирования лоскута Боари или техники *psoas-hitch* [3, 4]. Что касается протяженных дефектов мочеточника, могут быть выполнены такие хирургические техники, как трансуретероуретеростомия, аутотрансплантация почки или трансплантация мочеточника. Замещение дефектов длинных сегментов мочеточника остается огромной проблемой для хирургов-урологов, которая обычно рассматривается как средство спасения почечной функции после того, как традиционные методы оказались неэффективными или были исключены [5, 6].

Идеальный трансплантат мочеточника должен обладать характеристиками, которые максимально близко имитируют нормальный мочеточник, а именно: способность к перистальтике, достаточное кровоснабжение, а также дренажная функция с минимальной абсорбцией слизистой. Кроме того, трансплантат не должен допускать

рефлюкса мочи и приводить к образованию камней или повторных стриктур [7].

Об использовании аппендикса для замены мочеточника впервые сообщил Melnikoff в 1912 г. [8]. Аппендикулярная интерпозиция технически проста и позволяет избежать необходимости формирования кишечного анастомоза, что значительно снижает риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде. Небольшой диаметр аппендикса соответствует таковому у мочеточника и способствует формированию менее сложного уретероаппендикулярного анастомоза по сравнению с использованием подвздошной кишки. Еще одним преимуществом данной пластики является уменьшение площади поверхности слизистой оболочки, доступной для всасывания метаболитов, что приводит к незначительному риску электролитных нарушений. Небольшой диаметр просвета аппендикса ограничивает тенденцию к расширению с течением времени, а его собственная перистальтика приводит к минимальному риску застоя мочи и рефлюкса. Аппендикс может быть недоступен или непригоден для реконструкции мочеточника, когда он отсутствует из-за предыдущей аппендэктомии

или стал рубцовым или суженным в результате предшествующего воспаления. Возможности аппендикса не безграничны, он замещает в среднем около 3 см ДМ, и обычно он не может перекрыть стриктуры длинных сегментов или левосторонний дефект [9]. Однако результаты нашей работы в виде замещения протяжённых ДМ с обеих сторон с диастазом от 4 до 7 см показывают перспективы использования данной пластики и необходимость дальнейших исследований.

Адекватная мобилизация правых отделов ободочной и слепой кишки позволяет достичь ненатяжного анастомоза между аппендиксом и практически любым отделом мочеточника и, как показывает наше исследование, как и справа, так и с левой стороны. Крупнейшая на сегодняшний день серия исследований по интерпозиции аппендикса принадлежит Б.К. Комякову и насчитывает 27 пациентов [10]. Результаты данной работы также показали, что этот метод осуществим и безопасен для замены как правого, так и левого мочеточника. При среднем периоде наблюдения 15 мес. у всех наших пациентов, несмотря на первичное снижение в первые полтора месяца после операции, на основании динамики показателей креатинина и нефросцинтиграфии, улучшилась функция почек, за исключением двух случаев, где мы вынуждены были диагностировать афункционирующие почки.

Замена аппендикса технически сложна для закрытия дефекта мочеточника на левой стороне, а частота осложнений выше по сравнению с правосторонней заменой из-за длинной сосудистой ножки. Shen и соавт. реконструировали тотальный ДМ слева посредством комбинации интерпозиции аппендикса и техники *psaos-hitch*, и у пациента не было выявлено очевидных признаков обструкции мочеиспускания после периода наблюдения в течение 10 мес. [11]. В нашем исследовании не было отмечено связи развития осложнений в зависимости от стороны поражения, в т. ч. и при полном нарушении почечной функции, что наблюдалось единожды с каждой стороны при выполнении аппендикулярной пластики.

Перистальтическая активность трансплантата может играть значительную роль в прохождении мочи [11]. Однако в большинстве отчетов не определяется ориентация аппендикса относительно направления его перистальтики. Мы предполагаем, что направление перистальтики направлено от верхушки к основанию аппендикса. При левосторонней пластике мы выполняем перемещение аппендикса в антиперистальтическом положении относительно тока мочи в нативном мочеточнике с целью предохранения мезоаппендикса от возможного перекута и, как

следствие, некроза аппендикса. Как видно из результатов нашего исследования, мы наблюдали лишь один случай рефлюкс-пиелонефрита после левосторонней пластики, который потребовал постановки нефростомического дренажа, но в дальнейшем разрешился без снижения почечной функции.

Заключение

Лечение протяжённых стриктур среднего и дистального отдела мочеточника долгое время представляло собой непростую задачу для хирурга. Большинство специалистов согласятся с тем, что кишечная пластика мочеточника является общепринятой реконструкцией протяжённых ДМ, несмотря на риск потенциальных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Аппендикулярная пластика может послужить эффективной и безопасной альтернативой при ДМ различной протяжённости и уровня поражения как с правой, так и с левой стороны.

На основании вышесказанного мы ожидаем, что аппендикулярная интерпозиция будет чаще использоваться в будущем при реконструкции различных дефектов мочеточников.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no apparent and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 5 от 24.10.2019. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of MoH of Russia. Protocol № 5 dated 24.10.2019. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding

The work was performed on the initiative of the authors without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data,

drafting and revising the manuscript, final approval of the version to be published. All the authors agree to be accountable for all aspects of the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li H-Z, Ma X, Qi L, et al. Retroperitoneal laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter: report of 10 cases and literature review. *Urology*. 2010;76:873-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.056>.
2. Komninos C, Koo KC, Rha KH. Laparoendoscopic management of midureteral strictures. *Korean J. Urol*. 2014;55:2-8. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.1.2>.
3. Bonfig R, Gerharz EW, Riedmiller H. Ilealureteric replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU Int*. 2004;93:575-80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2003.04672.x>.
4. Knight RB, Hudak SJ, Morey AF. Strategies for open reconstruction of upper ureteral strictures. *Urol Clin North Am*. 2013;40:351-61. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.04.005>.
5. Gild P, Kluth LA, Vetterlein MW, et al. Adult iatrogenic ureteral injury and stricture-incidence and treatment strategies. *Asian J Urol*. 2018;5:101-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.02.003>.
6. Liu P, Wu X, Zhu YZ, et al. [Ileal ureteric replacement for iatrogenic long segment ureteric injuries (In Chin.)]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;47(4):643-7.
7. Adams J, Djakovic N, Gilfrich Cetal. Ureteric replacement with Meckel's diverticulum. *BJU Int*. 2007;99:647-50. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06608.x>.
8. Melnikoff AE. Sur le remplacement de l'uretère par anse isolée de l'intestin grêle. [On the replacement of the urethra by isolated loop of the small intestine (In Fren.)]. *Rev Clin Urol*. 1912;1:601.
9. Yarlagaadda VK, Nix JW, Benson DG, et al. Feasibility of intracorporeal robotic-assisted laparoscopic appendiceal interposition for ureteral stricture disease: a case report. *Urology*. 2017;109:201-5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.08.017>.
10. Комяков Б.К., Ал-Аттар Т.Х., Гулиев Б.Г. Кишечная и аппендикулярная реконструкция мочеточников. *Урология*. 2021;2:14-20 [Komyakov BK, Al-Attar TKh, Guliev BG. Intestinal and appendicular ureteral substitution. *Urologiia*. 2021;2:14-20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.2.14-20>.
11. Shen X, Xv M, Liu G, et al. Ureteral replacement with appendix in a pediatric group: a report of two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22(4):329-31. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313335>.

Сведения об авторах

Румянцева Дарья Игоревна / Rumyantseva Daria Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-8067-9150>.
 Мамижев Эльдар Мухамедович / Mamizhev Eldar Mukhamedovich / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-6883-777X>.

Щекутеев Никита Андреевич / Shchekuteev Nikita Andreevich / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-9625-3907>.

Семейко Дмитрий Павлович / Semeyko Dmitry Pavlovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1962-3630>.

Петров Сергей Борисович / Petrov Sergey Borisovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>.

Носов Александр Константинович / Nosov Alexander Kontsantinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.



А.М. Шишкова^{1}, В.В. Бочаров^{1,5,6}, В.А. Михайлов¹, Т.А. Караваева^{1,2,5},
 М.В. Иванов¹, Ю.С. Черная¹, А.В. Смирнова¹, Д.М. Сарайкин¹, Е.С. Цыганкова³, А.О. Карпов⁴,
 М.Л. Захарова⁶, А.С. Крижановский¹, Н.И. Шова¹, А.М. Твердохлебова¹, А.Я. Вукс¹*

Особенности психологического статуса родственников пациентов со злокачественными новообразованиями

¹ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
⁴ООО «КДЦ 78», Санкт-Петербург
⁵СПбГУ, Санкт-Петербург
⁶ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

*A.M. Shishkova¹, V.V. Bocharov^{1,5,6}, V.A. Mikhailov¹, T.A. Karavaeva^{1,2,5}, M.V. Ivanov¹, Yu.S. Chernaya¹,
 A.V. Smirnova¹, D.M. Saraykin¹, E.S. Tsygankova³, A.O. Karpov⁴, M.L. Zakharova⁶, A.S. Krizhanovskiy¹,
 N.I. Shova¹, A.M. Tverdokhlebova¹, A.Ja. Vuks¹*

Psychological Status of Family Caregivers of Cancer Patients

¹V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation
³Napalkov State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological), St. Petersburg, the Russian Federation
⁴Consultative and Diagnostic Center 78, St. Petersburg, the Russian Federation
⁵St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
⁶St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Родственники больных со злокачественными новообразованиями играют значимую роль в поддержании их физического, эмоционального и социального благополучия и часто страдают от последствий болезни близкого.

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей психологического статуса родственников пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 111 родственников хронически больных: 30 родственников больных злокачественными новообразованиями (средний возраст — 47,6; SD — 13,18 лет); 33 родственника больных эпилепсией (средний возраст — 49; SD — 12,93 лет) и 48 родственников больных шизофренией и шизотипическими расстройствами (средний возраст — 54,31; SD — 9,46 лет). В качестве тестовых методов применялись: опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, методика «Уровень эмоционального выгорания родственников», методика «Оценка негативных последствий болезни близкого», шкала семейного окружения.

Результаты. Факторный анализ методом главных компонент позволил выявить 6 факторов, объясняющих 64,73 % общей дисперсии: фактор субъективной выраженности психопатологической симптоматики, фактор степени мобилизации индивидуально-психологических ресурсов личности, фактор уровня социальной тревоги, фактор выраженности «фасадности» семейного взаимодействия, фактор выраженности «бремени» болезни, фактор уровня автономности пациента. Сопоставление исследуемых групп

Introduction. Family members of people with cancer play a crucial role in looking after overall health of their loved ones, including physical, emotional, and social well-being. They also commonly experience the impact of the illness on themselves.

Aim. To investigate the psychological status characteristics of relatives of cancer patients.

Materials and methods. The study included 111 relatives of chronically ill patients: 30 relatives caring for cancer patients (mean age 47.6; SD 13.18 years); 33 relatives of patients with epilepsy (mean age 49; SD 12.93 years) and 48 relatives of patients with schizophrenia and schizotypal disorders (mean age 54.31; SD 9.46 years). The assessment tools used included the Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), the The Level of Relatives' Emotional Burnout (LREB), the Evaluation of Negative Consequences of Informal Caregiving, and the Family Environment Scale (FES).

Results. Factor analysis using the principal component method identified six factors explaining 64.73 % of the total variance: the subjective severity of psychopathological symptoms, mobilization of individual psychological resources, social anxiety level, the severity of family interaction «facade», disease burden, and the patient's autonomy level factor. Comparison of the studied groups of relatives based on factor scale values demonstrated similarities in disease burden and perception of family situations. At the same time, relatives of

родственников по шкальным значениям факторов продемонстрировало сходство показателей бремени болезни и восприятия семейной ситуации. Вместе с тем в группе родственников пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, выявляется более высокий уровень и диапазон проявлений психопатологической симптоматики и снижение мобилизации психологических ресурсов личности, по сравнению с родственниками пациентов, страдающих эпилепсией и шизофренией.

Выводы. В качестве основных направлений психологических интервенций для родственников онкологических больных необходимо рассматривать эмоциональное отреагирование стрессового напряжения, накапливающегося в процессе взаимодействия с больным, проработку экзистенциальных переживаний, связанных с ощущением утраты прежних отношений с больным, психологическую готовность родственников к принятию смерти близкого в случае летальности прогноза заболевания.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; родственники больных раком; психологический дистресс; психопатологическая симптоматика; бремя болезни; эмоциональное выгорание; фасадные установки

Для цитирования: Шишкова А.М., Бочаров В.В., Михайлов В.А., Караваева Т.А., Иванов М.В., Черная Ю.С., Смирнова А.В., Сарайкин Д.М., Цыганкова Е.С., Карпов А.О., Захарова М.Л., Крижановский А.С., Шова Н.И., Твердохлебова А.М., Вукс А.Я. Особенности психологического статуса родственников пациентов со злокачественными новообразованиями. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1081-1090. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1081-1090

✉ Контакты: Шишкова Александра Михайловна, shishaspb@mail.ru

Введение

Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) продолжают неуклонно расти как в России, так и за рубежом. При этом отмечается снижение показателей смертности населения от этих заболеваний, обусловленное повышением эффективности диагностики и лечения [3, 18]. Увеличение продолжительности жизни больных с онкологической патологией неизбежно актуализирует медико-социальные проблемы, связанные с организацией ухода, поддержанием качества жизни больного и его ближайшего окружения.

Согласно оценкам различных исследователей, родственники обеспечивают удовлетворение физических, эмоциональных и социальных потребностей больного, страдающего ЗНО [19, 22]. При этом многочисленные данные говорят о том, что уход за онкобольным часто сопряжен с развитием значительных негативных последствий, в частности, эмоциональным выгоранием, переживанием так называемого «бремени» болезни, выраженным психологическим дистрессом, нарушениями в сфере семейного функционирования [2, 6, 22].

К сожалению, система специализированной помощи для родственников, осуществляющих уход за больными с онкологической патологией, находится на начальном этапе развития, что требует пристального внимания специалистов.

cancer patients exhibited a higher severity and range of psychopathological symptoms and a decrease in the mobilization of psychological resources compared to relatives of patients with epilepsy and schizophrenia.

Conclusion. Primary psychological interventions for relatives of oncology patients should address emotional responses to accumulated stress during interactions with the patient, exploration of existential experiences related to the loss of previous relationships with the patient, and psychological preparedness for accepting the death of a loved one in case of a fatal prognosis.

Keywords: malignant neoplasms; family caregivers of cancer patients; psychological distress; psychopathological symptoms; disease burden; emotional burnout; facade settings

For citation: Shishkova AM, Bocharov VV, Mikhailov VA, Karavaeva TA, Ivanov MV, Chernaya YuS, Smirnova AV, Saraykin DM, Tsygankova ES, Karpov AO, Zakharova ML, Krizhanovsky AS, Shova NI, Tverdokhlebova AM, Vuks AJA. Psychological Status of Family Caregivers of Cancer Patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1081-1090 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1081-1090

В частности, полностью отсутствует система психологической диагностики родственников больных, а проведение психологических интервенций (специализированных мероприятий, направленных на коррекцию психологического состояния) фактически ограничивается лишь психообразовательными программами. Для разработки эффективной системы специализированных мероприятий, направленных на снижение и профилактику негативных последствий пребывания в ситуации болезни близкого у родственников, вовлеченных в заботу о нем, необходимо понимание специфики психологических переживаний, характера их личностного и семейного функционирования, исследование дисбаланса между физическими и психическими затратами, необходимыми для ухода за больным, и наличными ресурсами, которые существуют в рамках семьи.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей психологического статуса родственников пациентов, страдающих ЗНО. Под психологическим статусом родственника, связанным с болезнью близкого, в данном исследовании понимается выраженность психологического дистресса, характер переживания бремени болезни, уровень эмоционального выгорания в его соотношении с ресурсными возможностями личности, а также особенности восприятия семейных отношений, возникающих в процессе заботы о близком.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 родственников пациентов с онкологической патологией, находящихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова» и ООО «КДЦ 78». Постановка диагноза больным осуществлялась экспертами — врачами по МКБ10. У больных, родственники которых приняли участие в исследовании, чаще всего встречались ЗНО головного мозга (C71) — 46,66 % (14 человек), второе место занимали ЗНО молочной железы (C50) — 16,67 % и ЗНО прямой кишки (C20) — 16,67 %. Кроме того, встречались единичные случаи ЗНО желудка (C16), десны нижней челюсти (C03.1), бронхов и легкого (C34), ЗНО тела матки (C54) и др.

Критериями включения в исследование являлись наличие близких родственных отношений (матери, отцы, жены, мужа, дети) с больным ЗНО, возраст обследуемого родственника от 18 лет, добровольное согласие на участие в исследовании.

В качестве критериев не включения в исследование выступали: наличие у больного ЗНО коморбидной психической патологии (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, большое депрессивное расстройство; аддитивные расстройства); возраст больного ЗНО менее 18 лет; наличие у обследуемого родственника грубых психических или интеллектуальных расстройств в актуальном состоянии или в анамнезе; наличие у обследуемого родственника тяжелых соматических, неврологических и других заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации, препятствующих прохождению обследования.

Кроме того, были обследованы 2 группы клинического контроля, а именно родственники больных, страдающих эпилепсией (G40) — 33 человека и родственники больных, страдающих шизофренией и шизотипическими расстройствами (F20, F21) — 48 человек. Родственники обеих контрольных групп проходили стационарное лечение в отделениях НМИЦ психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева. Постановка диагноза (по МКБ-10) больным осуществлялась врачами психиатрами и неврологами соответственно.

Условием выбора данных групп респондентов являлось наличие тяжелого хронического заболевания (психиатрического или неврологического) у их родственников. Остальные критерии включения и не включения в группы клинического контроля соответствуют тем, которые

использовались для основной группы. Следует обратить внимание на тот факт, что для внутренней однородности сравниваемых групп в их состав не включались родственники, опекающие больных со смешанной соматической, психической и неврологической патологией.

Всего было обследовано 111 родственников, вовлеченных в заботу о хронически больных.

Дизайн исследования — кросс-секционное.

Инструменты исследования. Исследование проводилось с помощью клинико-психологических и тестовых методов. С каждым родственником проводилось полуструктурированное интервью, позволяющее собрать данные о клинических и социально-демографических характеристиках обследуемых родственников и их болеющих близких. В качестве тестовых методов применялись: «Опросник выраженности психопатологической симптоматики — Symptom Checklist-90-Revised — SCL-90-R», в адаптации Н.В. Тарабриной [5] — для изучения выраженности психопатологических проявлений и оценки интенсивности испытываемого дистресса; «Методика Уровень Эмоционального выгорания родственников» (УЭВР) [9] — для оценки эмоционального выгорания, а также ресурсных возможностей психики родственников в процессе заботы о хронически больном; методика «Оценка Негативных Последствий Болезни Близкого» (ОНПБ), в ее основу легла методика «Оценка Негативных Последствий Болезни Близкого у Родственников Больных с Аддитивными Расстройствами» [10] — для исследования выраженности объективной нагрузки и субъективных переживаний родственника в процессе ухода за больным; шкала семейного окружения (ШСО) в адаптации С.Ю. Куприанова [11] — для изучения особенностей восприятия родственниками внутрисемейных отношений.

Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS ver.21. Проверка на нормальность распределения количественных показателей в каждой группе осуществлялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения средних в исследуемых группах использовался дисперсионный анализ, или критерий Краскел – Уоллиса, с последующим применением критерия U Манна – Уитни. Для номинативных показателей выполнялось сравнение выборочных частот по Z-тесту, с применением поправки Бонферрони. Различия между группами принимались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$. Факторный анализ проводился методом главных компонент, вращение полученных факторов осуществлялось методом «Варимакс».

Таблица 1. Основные характеристики групп

Показатели		группа 1 (n = 30)	группа 2 (n = 33)	группа 3 (n = 48)	P
Пол	М	4 (13,3 %)	9 (27,3 %)	6 (12,5 %)	-
	Ж	26 (86,7 %)	24 (72,7 %)	42 (87,5 %)	-
Степень родства	Отец	1 (3,3 %)	3 (9,1 %)	4 (8,3 %)	-
	Мать	7 (23,3 %)	17 (51,5 %)	39 (81,3 %)	0,05 ² 0,05 ³
	Муж	2 (6,7 %)	6 (18,2 %)	2 (4,2 %)	-
	Жена	5 (16,7 %)	6 (18,2 %)	3 (6,3 %)	-
	Сын	3 (6,7 %)	1 (3,0 %)	0 (0,0 %)	-
	Дочь	13 (43,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,05 ¹ 0,05 ²
Возраст родственника M (SD)		47,6 (13,18)	49 (12,93)	54,31 (9,46)	0,044 ²
Возраст пациента M (SD)		55,56 (17,19)	31,65 (12,54)	30,39 (8,91)	0,002 ¹ 0,000 ²
Возраст начала заболевания M (SD)		48,43 (18,68)	18,15 (15,28)	22,13 (7,96)	0,001 ¹ 0,000 ²
Длительность заболевания M (SD)		5,90 (6,14)	12,63 (11,00)	7,58 (6,42)	0,041 ¹

Примечание 1. М — среднее значение, SD — среднеквадратичное отклонение; группа 1 — родственники больных ЗНО, группа 2 — родственники больных эпилепсией, группа 3 — родственники больных шизофренией; ¹ — статистически значимые различия между группами 1 и 2; ² — статистически значимые различия между группами 1 и 3, ³ — статистически значимые различия между группами 2 и 3

Результаты

Социально-демографические и клинические показатели. Обследуемые группы родственников не имели различий по половому составу. Обращает внимание, что во всех группах родственников преобладают женщины. Необходимо отметить, что в исследование преимущественно попадали родственники, наиболее вовлеченные в заботу о больном. В исследуемых выборках отмечаются некоторые различия по показателю «характер родства». Так, в группе родственников пациентов, страдающих ЗНО, чаще, чем в контрольных группах встречаются дочери, а в группе родственников пациентов, страдающих шизофренией, преобладают матери больных. Различий в соотношении обследуемых групп родственников по частоте встречаемости отцов, мужей, жен и сыновей выявлено не было. Ролевая позиция ухаживающих родственников оказывается связанной со спецификой заболевания.

Несмотря на формальное различие средних групповых показателей возраста родственников пациентов, страдающих ЗНО и шизофренией, следует считать сравниваемые группы, с точки зрения основных показателей социального функционирования, сопоставимыми, поскольку большинство респондентов этих групп относятся к одной возрастной страте (от 45 до 55 лет). При сопоставлении групп родственников больных ЗНО и эпилепсией, а также эпилепсией и шизофренией возрастных различий выявлено не было. Различия, выявленные в изучаемых группах по показателям «возраст пациента», «возраст начала заболевания пациента» и «длительность заболевания пациента», оказались предсказуемыми и обусловленными спецификой заболевания.

Результаты факторного анализа. В факторный анализ методом главных компонент были включены показатели по методикам SCL-90-R, ОНБП, УЭВР, ШСО, а также показатели возраста обследуемого родственника и больного. Первичная матрица корреляций показала высокую коррелированность показателей шкалы «Депрессия» (DEP) и «Общего индекса тяжести симптомов» (GSI) методики SCL-90-R, поэтому в анализ вошел только показатель «Общего индекса тяжести симптомов» (GSI). По результатам анализа единой группы родственников было выделено шесть общих факторов, суммарно объясняющих 64,73 % общей дисперсии (см. табл. 2). При интерпретации анализировались нагрузки, превышающие 0,3. Признак включался в интерпретацию того фактора, в котором его нагрузка была наибольшей.

Как видно из табл. 2, в первый фактор входят показатели различных шкал методики SCL-90-R,

положительно коррелируя со значением фактора. Наибольшую нагрузку имеют показатели «Общего индекса тяжести симптомов» (GSI), «Общего числа утвердительных ответов» (PST), «Тревожности» (ANX), «Обсессивно-компульсивных расстройств» (О-С) и «Межличностной сензитивности» (INT). Данный фактор отображает степень выраженности психопатологической симптоматики в ситуации дистресса, обусловленной хронической болезнью близкого. Психическое напряжение проявляется совокупностью жалоб родственника на различные отклонения в состоянии нервно-психического функционирования. Этот фактор получил название «Фактор субъективной выраженности психопатологической симптоматики» (фактор 1).

Второй фактор имеет связи со шкалами методик УЭВР, ОНБП и ШСО. Шкалы «Энергия», «Самозффективность в лечении родственника», «Наполненность смыслом» (УЭВР), «Позитивные чувства по отношению к больному» (ОНБП) и «Организация» (ШСО) положительно нагружают данный фактор, в то время как шкалы «Деперсонализация», «Редукция личностных достижений в ситуации лечения родственника» (УЭВР) и «Негативные чувства по отношению к больному» (ОНБП) имеют отрицательную нагрузку. Этот фактор в соответствии с представленными нагрузками назван «Фактором степени мобилизации индивидуально-психологических ресурсов личности» (фактор 2).

Третий фактор обнаруживает связь с показателями шкал ШСО, ОНБП и возрастом обследуемого родственника. Наибольший положительный вклад в этот фактор делают шкалы «Контроль» (ШСО), «Стигматизация» и «Ощущение утраты» (ОНБП). Кроме того, положительные связи выявляются с показателями «Беспокойство» (ОНБП) и возрастом родственника, ухаживающего за больным. Отрицательная нагрузка данного фактора представлена шкалой «Экспрессивность» (ШСО). Данный фактор явно отображает степень субъективно переживаемого беспокойства на различных уровнях функционирования личности родственника и его попытки контролировать складывающуюся жизненную ситуацию, а потому назван «Фактором уровня социальной тревоги» (фактор 3). Необходимо отметить, что с возрастом выраженность такой тревоги у родственников хронически больных увеличивается.

Четвертый фактор нагружается шкалами ШСО, при этом положительный вклад по степени убывания делают шкалы «Интеллектуально-культурная ориентация», «Морально-нравственные аспекты», «Сплоченность», «Ориентация на активный отдых» и «Ориентация на достижения», а шкала «Конфликт» несет отрицательную

Таблица 2. Результаты факторного анализа

Шкалы	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
Энергия		0,823				
Наполненность смыслом		0,630				
Самозффективность		0,767				
Истощение					0,567	
Деперсонализация		-0,525				
Редукция		-0,705				
Деструктивная разрядка	0,498					
Соматизация (SOM)	0,73					
Обсессивно-компульсивные расстройства (О-С)	0,864					
Межличностная сензитивность (INT)	0,858					
Депрессия (DEP)	0,883					
Тревожность (ANX)	0,748					
Враждебность (HOS)	0,718					
Фобическая тревожность (PHOB)	0,690					
Паранойяльные симптомы (PAR)	0,785					
Психотизм (PSY)	0,958					
Общий индекс тяжести симптомов (GSI)	0,927					
Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI)	0,620					
Объективное бремя					0,8	
Субъективное бремя					0,846	
Беспокойство			0,568			
Стигматизация			0,635			
Позитивные чувства по отношению к больному		0,681				
Негативные чувства по отношению к больному		-0,567				
Ощущение утраты			0,608			
Сплоченность				0,619		
Экспрессивность			-0,599			
Конфликт				-0,434		
Независимость						0,542
Ориентация на достижения				0,498		
Интеллектуально-культурная ориентация				0,756		
Ориентация на активный отдых				0,608		
Морально-нравственные аспекты				0,619		
Организация		0,443				
Контроль			0,704			
Возраст родственника			0,524			
Возраст пациента						-0,627

нагрузку. В этой связи четвертый фактор определяется нами как «Фактор уровня фасадности семейного взаимодействия» (фактор 4). Он отражает степень, в которой родственники демонстрируют окружающим собственную семью как социально-благополучную.

Пятый фактор представлен шкалами «Объективное бремя болезни» и «Субъективное бремя болезни» (ОНБП) и шкалой «Истощение» (УЭВР). Это «Фактор выраженности бремени болезни» (фактор 5). Интерпретируя этот фактор, следует обратить внимание на то, что субъективно ощущаемая нагрузка, обусловленная как непосредственно выполняемыми обязанностями по уходу за хронически больным, так и переживаниями за его состояние, сочетается с ощущением усталости, отсутствия сил для продолжения действий, направленных на поддержание благополучия больного и при этом не сопровождается наличием симптоматики у родственника. Вероятно, данный феномен отражает мобилизацию и трансформацию защитных сил психики родственников в ситуации болезни близкого, продолжающих осуществлять заботу о больном вопреки реальной нагрузке и истощению наличных психических и физических ресурсов. В этой связи наличие проявлений истощения часто не замечается специалистами до тех пор, пока психическое перенапряжение не трансформируется в психопатологическую симптоматику, когда оказание помощи родственникам становится запоздалым и требует значительно больших затрат как со стороны самого родственника (вплоть до необходимости применения фармакотерапии и отказа от выполнения функций по уходу за больным), так и со стороны участвующего в лечении специалиста.

Шестой фактор обнаруживает отрицательную взаимосвязь с возрастом больного и положительно нагружается показателем шкалы «Независимость» ШСО. Данный фактор обозначается как «Фактор уровня автономности пациента» (фактор 6).

Результаты сравнительного анализа групп родственников хронически больных по значениям шкал, выделенных на основе факторного анализа. Поскольку описанные факторы могут рассматриваться как новые интегративные шкалы, было проведено вычисление величины значения по всем шести факторам для каждого из родственников пациентов, вошедших в состав исследуемых групп. Результаты сопоставления групп представлены в табл. 3.

Сопоставление средних значений по каждому из 6 факторов в 3 группах родственников не обнаружило значимых различий по «Фактору уровня фасадности семейного взаимодействия» (фактор 4) и «Фактору выраженности бремени болезни» (фактор 5). В группе родственников больных ЗНО, по сравнению с группой родственников больных шизофренией, отмечаются более высокие среднегрупповые значения по «Фактору выраженности психопатологической симптоматики» (фактор 1) и более низкие значения по «Фактору уровня автономности пациента» (фактор 6). При сравнении групп родственников больных ЗНО и эпилепсией, в группе родственников онкологических больных выявляются более низкие значения по «Фактору степени мобилизации индивидуально-психологических ресурсов личности» (фактор 2) и «Фактору уровня автономности пациента» (фактор 6). По «Фактору уровня социальной тревоги» (фактор 3), различия показателей выявляются при сравнении групп родственников больных эпилепсией и шизофренией.

Таким образом, для родственников онкологических больных в целом характерен более высокий уровень и диапазон проявлений психопатологической симптоматики, меньшая степень мобилизации ресурсов личности и меньшее стремление поощрять больного к независимости, по сравнению с родственниками больных эпилепсией и шизофренией. При этом степень субъективно переживаемого бремени болезни и беспокойства, а также выраженность стремления

Таблица 3. Распределение средних величин значений факторов групп родственников хронически больных

Показатели	Группа 1 n = 30		Группа 2 n = 33		Группа 3 n = 48		P
	M	SD	M	SD	M	SD	
Фактор 1	0,556	1,123	0,080	0,950	-0,345	0,810	0,0012
Фактор 2	-0,319	0,872	0,374	1,103	-0,021	0,964	0,0451
Фактор 3	-0,086	1,052	-0,544	0,915	0,332	0,892	0,0013
Фактор 4	0,139	1,020	-0,081	0,918	-0,033	1,043	-
Фактор 5	0,052	1,066	-0,128	1,158	0,038	0,886	-
Фактор 6	-0,815	0,765	0,003	0,956	0,443	0,859	0,0002 0,0001

Примечание: Группа 1 — родственники больных ЗНО, группа 2 — родственники больных эпилепсией, группа 3 — родственники больных шизофренией; ¹ — статистически значимые различия между группой 1 и группой 2; ² — между группой 1 и группой 3

демонстрировать перед окружающими семейное благополучие у родственников онкологических больных практически не отличались от аналогичных тенденций, характерных для других обследованных групп родственников хронически больных.

Обсуждение

В работе представлены результаты исследования особенностей психологических переживаний, возникающих у родственников в процессе заботы о близких, страдающих ЗНО. Прицельно изучались выраженность психологического дистресса, объективных и субъективных компонентов бремени болезни, эмоционального выгорания родственников, характера восприятия ими семейных взаимоотношений.

Исследование представленности различных компонентов, определяющих особенности психологического статуса родственника в ситуации онкологического заболевания близкого, осуществлялось при помощи сравнительного анализа результатов, полученных в группе родственников пациентов, страдающих ЗНО с результатами родственников из групп клинического контроля, где опекаемый больной страдал тяжелым хроническим заболеванием психиатрического (шизофрения и шизотипические расстройства) или неврологического (эпилепсия) профиля.

Следует отметить, что в отечественной литературе работы, посвященные изучению переживаний, нужд и потребностей членов семьи онкологических больных, редки, а большинство существующих — преимущественно исследуют переживания родителей болеющих детей [4, 7, 8]. Исследования родственников, осуществляющих заботу о взрослых больных, отражены лишь единичными работами [2], в то время как за рубежом накоплен значительный опыт исследований, обобщенный в метааналитических литературных обзорах [14, 19, 22 и др.]. В связи с этим, анализ полученных в настоящем исследовании данных осуществлялся с использованием преимущественно зарубежных литературных источников.

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе отмечается острый недостаток работ, изучающих выраженность и характер переживаний родственников онкологических больных в сравнении с особенностями переживаний родственников больных с другими видами соматической или психической патологии, или имеющих сочетанные онкологические и психические заболевания. В доступных источниках нам удалось обнаружить лишь единичные работы, посвященные данной проблематике [15, 17].

Как показали результаты настоящего исследования, во всех обследованных группах родствен-

ников преобладают женщины, что согласуется с данными, свидетельствующими о социокультурной обусловленности роли женщины в уходе за больным членом семьи [1, 13]. Настоящее исследование продемонстрировало значительную вовлеченность дочерей в заботу о родителях, страдающих ЗНО.

Факторный анализ методом главных компонент позволил выявить 6 факторов, объясняющих 64,73 % общей дисперсии: «Фактор субъективной выраженности психопатологической симптоматики», «Фактор степени мобилизации индивидуально-психологических ресурсов личности», «Фактор уровня социальной тревоги», «Фактор уровня фасадности семейного взаимодействия», «Фактор выраженности бремени болезни», «Фактор уровня автономности пациента».

Сопоставление групп родственников по значениям шкал, выделенных на основе факторного анализа, показало сходство исследуемых родственников по показателям выраженности бремени болезни, а также параметрам, отражающим восприятие семейной ситуации. В то же время в группе родственников онкологических пациентов выявляется более высокий уровень и диапазон проявлений психопатологической симптоматики, по сравнению с родственниками пациентов, страдающих шизофренией. В группе родственников онкологических больных психотравмирующие и стрессовые переживания, обусловленные болезнью близкого, опредмечиваются в виде различных жалоб на полиморфную соматическую и психоневрологическую симптоматику. Данные факты согласуются с результатами исследований, говорящих о наличии выраженных депрессивных и тревожных переживаний, рассматриваемых в качестве последствий психотравматизации у родственников онкологических больных [14, 16]. Выраженная эмоциогенность ситуации, с нашей точки зрения, обусловлена наличием витальной угрозы для их значимого близкого. В складывающейся жизненной ситуации у родственников таких больных происходит актуализация осознанных и неосознанных переживаний, связанных со смертью [12, 20]. В случае недостаточной готовности родственников к столкновению с подобной личностной проблематикой, у них может появляться «затапливающая» психопатологическая симптоматика.

Родственники онкологических больных в меньшей степени стремятся поощрять своих близких к автономии и независимости, по сравнению с родственниками из других обследуемых групп. Это обусловлено возрастными особенностями контингента больных. В качестве общей тенденции следует отметить стремление

родственников хронически больных (из всех исследованных групп) поддерживать благоприятный «фасад» при описании собственной семьи.

Различия в степени мобилизации психологических ресурсов личности могут быть обусловлены ролевой позицией родственника (в группе родственников больных ЗНО 43 % составляли дочери). В контексте социокультурных отношений матери и супруги в большей степени мобилизуют ресурсы и предпринимают усилия, направленные на борьбу с болезнью близкого, по сравнению с другими членами семьи. Кроме того, некоторое снижение мобилизации ресурсов в группе родственников пациентов, страдающих ЗНО, по сравнению с другими обследованными группами, может быть связано с ощущением невозможности влиять на течение болезни и прогноз лечения в ситуации онкологического заболевания.

Представленная работа имеет определенные ограничения, связанные, в первую очередь, с небольшим объемом выборки. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволили бы изучить специфику переживаний родственников онкологических больных в зависимости от занимаемой ими ролевой позиции в семье, конкретных видов локализации и стадии ЗНО у пациентов, а также методов и форм лечения, показателей прогноза и выраженности инвалидирующих последствий.

Заключение

Результаты настоящего исследования наглядно демонстрируют необходимость разработки специализированной системы психологического сопровождения родственников больных с онкологическими заболеваниями. В качестве основных направлений работы с такими родственниками необходимо рассматривать эмоциональное отреагирование, накапливающегося в процессе взаимодействия с больным стрессового напряжения, проработку актуализирующихся экзистенциальных переживаний, в частности, связанных с ощущением утраты прежних отношений с больным, психологическую готовность родственников к принятию смерти близкого в случае летальности прогноза заболевания больного.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева», протокол ЭК-И-35/21.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent ethics committee of V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of Russia. Protocol ЭК-И-35/21.

Участие авторов

Шишкова А.М. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных;

Бочаров В.В. — разработка дизайна исследования, контроль за выполнением исследовательских работ, редактирование рукописи;

Михайлов В.А., Караваяева Т.А., Иванов М.В. — контроль за выполнением исследовательских работ, редактирование рукописи;

Черная Ю.С., Смирнова А.В., Сарайкин Д.М., Цыганкова Е.С. — сбор и анализ данных;

Карпов А.О., Захарова М.Л., Крижановский А.С., Шова Н.И., Твердохлебова А.М. — сбор данных;

Вукс А.Я. — анализ данных.

Authors' contributions

Shishkova A.M. — took part in writing the manuscript, reviewing publications on the topic of the article, collecting and analyzing data;

Bocharov V.V. — developed the research design, supervised the implementation of research work, and edited the manuscript;

Mikhailov V.A., Karavaeva T.A., Ivanov M.V. — supervised the implementation of research work, edited the manuscript; Chernaya Yu.S., Smirnova A.V., Saraikin D.M., Tsygankova E.S. — performed data collection and analysis;

Karpov A.O., Zakharova M.L., Krizhanovsky A.S., Shova N.I., Tverdokhlebova, A.M. — performed data collection;

Vuks A. Ja. — conducted data analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочаров В.В., Шишкова А.М. Особенности личностного и семейного функционирования родственников наркозависимых. СПб.: Нестор-История. 2016 [Bocharov VV, Shishkova AM. Features of personal and family functioning of relatives of drug addicts. SPb.: Nestor-Istoriya. 2016 (In Russ.)].
2. Дренёва А.А., Праведников А.В., Чистякова Д.П., и др. Оценка потребности онкологических пациентов и их близких родственников в психологической помощи. Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Гуманитарные науки. 2022;15(9):1243-52 [Drenyova AA, Pravednikov AV, Chistyakova DP, et al. Assessment of the need of oncological patients and their close relatives in psychological assistance. Journal of Siberian Federal University. Humanities & Social Sciences. 2022;15(9):1243-52 (In Russ.)].
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2022:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by AD Kaprin, VV Starinsky, AO Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen MORI. 2022:252 (In Russ.)].
4. Никифорова Е.М., Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Антипин Д.А. Оценка психоэмоционального состояния роди-

- телей детей с онкологическими заболеваниями. Русский Медицинский Журнал. 2019;27(6):31-36 [Nikiforova EM, Vorobiev NA, Martynova NI, Antipin DA. Psychoemotional state evaluation in parents of children with oncology diseases being treated at the Proton Beam Therapy Center. RMJ. 2019;6:31-36 (In Russ.)].
5. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер. 2001:272 [Tarabrina NV. Practical course on the post-traumatic stress psychology. SPb.: Piter. 2001:272 (In Russ.)].
 6. Ткаченко Г., Чулкова В. Социально-психологические проблемы больных после радикального лечения рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2019;65:114-20 [Tkachenko G, Chulkova V. Socio-psychological problems of patients after radical treatment for breast cancer. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2019;65(1):114-20 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-114-120>.
 7. Хаин А.Е. Семейные факторы психологической адаптации к стрессу в процессе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у подростков и ухаживающих за ними матерей. Вестник РГГУ. Серия: Психология. Педагогика. Образование. 2017;4(10):75-97 [Khain AE. Family factors of psychological adaptation to stress in the process of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in adolescents and nursing mothers. RSUH/RGGU Bulletin: «Psychology. Pedagogy. Education» Series. 2017;4(10):75-97 (In Russ.)].
 8. Цейтлин Г.Я., Гусева М.А., Антонов А.И., Румянцев А.Г. Медико-социальные проблемы семей, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием, и пути их решения в практике детской онкологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017;96 (2):173-181 [Rumyantsev AG, TSeytlin GYa, Guseva MA, Antonov AI. Medical and social problems of families with a child with oncological disease and their solutions in pediatric oncology practice. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky. 2017;96(2):173-181 (In Russ.)].
 9. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Стрижикская О.Ю., Вукс А.А. Психометрические характеристики методики «Уровень эмоционального выгорания родственников». Консультативная психология и психотерапия. 2021;29(2):100-118 [Shishkova AM, Bocharov VV, Strizhitskaya OY, Vuks AJ. Psychometric properties of the «Level Of Relatives' Emotional Burnout» questionnaire. Counseling Psychology and Psychotherapy. 2021;29(2):100-118 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17759/cpp.2021290205>.
 10. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Черная Ю.С. Многомерная система оценки негативных последствий болезни близкого у родственников больных с аддиктивными расстройствами методические рекомендации. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций. Санкт-Петербург: КОСТА. 2021;Вып.4:254-283 [Shishkova AM, Bocharov VV, Chernaya YS. Multidimensional system of assessment of negative consequences of a loved one's illness in relatives of patients with addictive disorders methodological recommendations. Diagnostics and treatment of psychiatric and neurological disorders: modern approaches: collection of methodical recommendations. St. Petersburg:KOSTA. 2021;4:254-283 (In Russ.)].
 11. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. Семейный диагноз и семейная психотерапия. Санкт-Петербург: Речь. 2006 [Eidemiller EG, Dobryakov IV, Nikolskaya IM Family Diagnosis and Family Psychotherapy. St. Petersburg: Rech. 2006 (In Russ.)].
 12. Alkan A, K ksoy EB, Karci E, et al. Posttraumatic growth and death anxiety in caregivers of cancer patients: PHOENIX study. Turk J Med Sci. 2020;50(5):1364-70. <http://doi.org/10.3906/sag-2001-228>.
 13. Alshammari B, Noble H, McAneney H, et al. Factors associated with burden in caregivers of patients with end-stage kidney disease (A systematic review). Healthcare (Basel). 2021;9(9):1212. <http://doi.org/10.3390/healthcare9091212>.
 14. Geng H-M, Chuang D-M, Yang F, et al. Prevalence and determinants of depression in caregivers of cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(39):e11863. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011863>.
 15. Irwin KE, Callaway CA, Corveleyn AE, et al. Study protocol for a randomized trial of bridge: Person-centered collaborative care for serious mental illness and cancer. Contemp Clin Trials. 2022;123:106975. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2022.106975>.
 16. Karimi Moghaddam Z, Rostami M, Zeraatchi A, et al. Caregiving burden, depression, and anxiety among family caregivers of patients with cancer: An investigation of patient and caregiver factors. Front Psychol. 2023;14:1059605. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1059605>.
 17. Khakhlari A, Parekh R, Dabgar M, et al. Evaluation of burden of primary informal caregivers of dialysis, cancer, and schizophrenia patients using burden scale for family caregivers. J Pharm Negative Results. 2023;14(3):1447-69. <https://doi.org/10.47750/pnr.2023.14.03.194>.
 18. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
 19. Teskereci G, Kulaka  O. Life experiences of caregivers of women with gynaecological cancer: a mixed-methods systematic review. Eur J Cancer Care. 2018;27(1):e12456. <https://doi.org/10.1111/ecc.12456>.
 20. Thornton AA, Perez MA. Posttraumatic growth in prostate cancer survivors and their partners. Psychooncology. 2006;15(4):285-296. <https://doi.org/10.1002/pon.953>.
 21. Zeng Q, Ling D, Chen W, et al. Family caregivers' experiences of caring for patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-synthesis of qualitative studies. Cancer Nurs. 2023;46(1):E41-E61. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001096>.
 22. Zhu Y, Pei X, Chen X, et al. Family caregivers' experiences of caring for advanced cancer patients: a qualitative systematic review and meta-synthesis. Cancer Nurs. 2023;46(4):270-283. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001104>.

Поступила в редакцию 08.09.2023

Прошла рецензирование 15.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Сведения об авторах

Шишкова Александра Михайловна / Shishkova Alexandra Mikhailovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9707-138X>, SPIN-код: 4493-1497.

Бочаров Виктор Викторович / Bocharov Victor Viktorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-4576>, SPIN-код: 2199-6745.

Михайлов Владимир Алексеевич / Mikhailov Vladimir Alekseevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>, SPIN-код: 5563-1009.

Караваева Татьяна Артуровна / Karavaeva Tatiana Arturovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>, SPIN-код: 4799-4121.

Иванов Михаил Владимирович / Ivanov Mikhail Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>, SPIN-код: 4799-5794.

Черная Юлия Сергеевна / Chernaya Yulia Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2646-2145>, SPIN-код: 1882-2935.

Смирнова Анастасия Владиславовна / Smirnova Anastasia Vladislavovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6013-3844>, SPIN-код: 2522-4632.

Сарайкин Дмитрий Михайлович / Saraykin Dmitry Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0561-4736>, SPIN-код: 1854-3703.

Цыганкова Елизавета Сергеевна / Tsygankova Elizaveta Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5821-3127>, SPIN-код: 4047-9150.

Карпов Антон Олегович / Karpov Anton Olegovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9108-5359>, SPIN-код: 3710-8091.

Захарова Майя Леонидовна / Zakharova Maya Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4077-3994>, SPIN-код: 3277-0998.

Крижановский Александр Сергеевич / Krizhanovsky Alexander Sergeevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-7051-9541>, SPIN-код: 4918-2028.

Шова Наталья Игоревна / Shova Natalya Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3635-5850>, SPIN-код: 1952-3043.

Твердохлебова Анастасия Михайловна / Tverdokhlebova Anastasia Mikhailovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5549-0872>, SPIN-код: 9448-1072.

Вукс Александр Янович / Vuks Aleksandr Janovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6700-0609>, SPIN-код: 2290-4021.



М.М. Шайхов¹, С.Д. Раджабов¹, В.Г. Воронов¹, А.А. Иванов¹, А.С. Мансуров¹,
А.С. Митрофанов², М.А. Раджабова², О.И. Пономарева², М.М. Гиршович², З.А-Г. Раджабова²

Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к комбинированному лечению рака носоглотки (клинический случай)

¹«Российский научно – исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

М.М. Shaikhov¹, S.D. Radzhabov¹, V.G. Voronov¹, A.A. Ivanov¹, A.S. Mansurov¹, A.S. Mitrofanov²,
M.A. Radzhabova², O.I. Ponomareva², M.M. Girshovich², Z.A-G. Radzhabova²

Superselective Chemoembolization in a Personalized Approach to the Combined Treatment of Nasopharyngeal Cancer (Clinical Case)

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation
²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Суперселективная химиоэмболизация (СХ) является на сегодняшний день перспективным методом лечения злокачественных новообразований органов головы и шеи. Описан клинический пример успешного комбинированного (СХ + системная химиотерапия) лечения злокачественного новообразования носоглотки у пациента 40 лет с двухсторонним распространением Т4N2-3M0, приводящего к снижению слуха с двух сторон, существенному затруднению носового дыхания и осложненного носовыми кровотечениями. Достигнуто значительное улучшение качества жизни пациента.

Ключевые слова: суперселективная химиоэмболизация; сосудистая сеть опухоли; злокачественное новообразование носоглотки; нейрохирургия

Для цитирования: Шайхов М.М., Раджабов С.Д., Воронов В.Г., Иванов А.А., Мансуров А.С., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Раджабова З.А-Г. Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к комбинированному лечению рака носоглотки (клинический случай). *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1091-1098. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1091-1098

✉ Контакты: Шайхов Мадани Магомедович, madani.shaikhov@yandex.ru;
Раджабов Сайдахмед Джабраилович, rad-said@yandex.ru

Superselective chemoembolization (SC) is currently a promising method for the treatment of the head and neck cancer. We describe a clinical case of successful combined (SC + general chemotherapy) treatment of malignant nasopharyngeal neoplasm in a 40-year-old patient with bilateral spread of T4N2-3M0, resulting in hearing loss on both sides, significant difficulty in nasal breathing and complicated by nasal bleeding. Quality of life of the patient improved significantly.

Keywords: superselective chemoembolization; tumor vascular network; nasopharyngeal malignancy; neurosurgery

For citation: Shaikhov MM, Radzhabov SD, Voronov VG, Ivanov AA, Mansurov AS, Mitrofanov AS, Radzhabova MA, Ponomareva OI, Girshovich MM, Radzhabova ZA-G. Superselective chemoembolization in a personalized approach to the combined treatment of nasopharyngeal cancer (clinical case). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1091-1098 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1091-1098

Введение

Заболевания раком головы и шеи занимают 6–7-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [1]. Каждый год регистрируется более 700 000 новых случаев, что составляет приблизительно 4,9 % от вновь выявленных ЗНО [2]. В России отмечается неутешительная статистика по росту заболеваемости злокачественными новообразованиями органов головы и шеи (ЗНОГШ). Если в 2011 г. численность контингента больных на 100 тыс. населения при данной локализации со-

ставляла 23,1, то в 2018 г. этот показатель составил уже 25,5 [3].

Многие исследования указывают на то, что 5-летняя выживаемость таких больных может составлять 80 % при комплексном подходе к лечению [4]. Омоложение популяции больных с ЗНОГШ (моложе 45 лет), по всей видимости, связано с распространением вируса папилломы человека (ВПЧ) в популяции [5]. В 46 % случаев источником опухоли является полость носа и носоглотки. Самые распространенные гистологические варианты: плоскоклеточный рак — 42 %; неходжкинская В-клеточная

лимфома — 11 %; аденокарцинома — 10 %. Примерно в 22,5 % ЗНОГШ выявляются в IV стадии [6]. Следует отметить, что при ЗНОГШ часто не удается выявить регионарные и отдаленные метастазы. Общая 5-летняя выживаемость на фоне комплексного лечения при злокачественных опухолях полости носа и носоглотки составляет 55,8 % [1]. Преимуществом является то, что подавляющее большинство опухолей головы достаточно хорошо визуализируются лучевыми методами диагностики [5].

Высокий риск возникновения кровотечения из опухоли или уже состоявшееся кровотечение являются противопоказанием к проведению химиолучевой терапии у многих больных раком носоглотки. Об эффективности метода эндоваскулярной эмболизации при лечении пациентов с кровотечением из злокачественных опухолей головы и шеи, в т. ч. и опухолей носоглотки, сообщалось многими авторами [4, 6, 7].

В настоящее время еще не существует единого подхода к лечению таких пациентов, но наблюдается повышение интереса исследователей к изучению особенностей сосудистой анатомии головы и шеи [6].

В данной публикации мы описываем результат применения разработанной нами методики суперселективной химиоэмболизации (СХ) [8, 12] в структуре комбинированного лечения (СХ + общая химиотерапия) гигантского объемного образования носоглотки (низкодифференцированный рак) T4N2-3M0 с двухсторонним распространением, кровотечениями из опухолевой ткани и значимым затруднением носового дыхания.

Клинический случай

Мужчина 40 лет (житель мегаполиса) поступил в октябре 2021 г. в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с диагнозом: C11.8. Злокачественное новообразование носоглотки с двухсторонним распространением (больше справа), эпистаксис, для оперативного лечения. Коморбидный фон был представлен варикозной болезнью вен нижних конечностей, а также хронической анемией на фоне частых носовых кровотечений (эпистаксис).

В январе 2020 г. начали беспокоить затруднение носового дыхания с двух сторон, снижение слуха с двух сторон (больше справа), тянущие боли в шее. Данные жалобы начали постепенно прогрессировать, в связи с чем обратился к отоларингологу в поликлинике по месту жительства. Данная симптоматика была расценена как проявления риносинусита. Проведенная консервативная терапия глюкокорти-

костероидами, не дала эффекта. Прогрессирующе нарастала клиника в виде двухстороннего снижения слуха, затруднения носового дыхания до полного его отсутствия. Только появление частых носовых кровотечений заставило специалистов амбулаторного звена направить пациента на проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ), где было визуализировано неоднородное объемное образование в правых отделах носоглотки с распространением в ротоглотку и нижний носовой ход, окутывая правую внутреннюю сонную артерию с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество (рис. 1).

В ускоренном порядке пациент был направлен на консультацию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где был установлен диагноз: Злокачественное новообразование носоглотки. Метастазы в надключичные лимфатические узлы; по результатам тонкоигольной биопсии при гистологическом исследовании — низкодифференцированный рак носоглотки (T4N2-3M0). Следует отметить, что на момент установления диагноза прошло более 1,5 лет с начала появления первых симптомов. Тяжелое состояние пациента не позволяло провести химиолучевую терапию. Большой объем поражения с компрессией магистральных сосудов основания черепа, полная обтурация верхних дыхательных путей, хроническая анемия, вызванная эпистаксисом, обуславливали необходимость использования эндоваскулярных методик девакуляризации опухолевой ткани. В результате проведенного консилиума между врачами «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была сформулирована персонализированная тактика комбинированного лечения, при которой на первом этапе предполагалось выполнить СХ сосудистой сети опухоли, которая позволит одномоментно провести суперселективную регионарную химиотерапию и полную девакуляризацию объемного образования.

При проведении консилиума обсуждались различные стратегии лечения. Так, частичное удаление опухоли расценили наиболее рискованным подходом, в связи с ее гиперваскуляризацией и прорастанием в магистральные сосуды основания черепа (высокий риск интенсивного интраоперационного кровотечения), тотальное удаление не рассматривали по этим же причинам. Хроническая анемия вследствие эпистаксиса прогрессирующе ухудшала состояние пациента, исключая возможность проведения химиолучевой терапии, однако являлась при этом основным показанием к СХ.

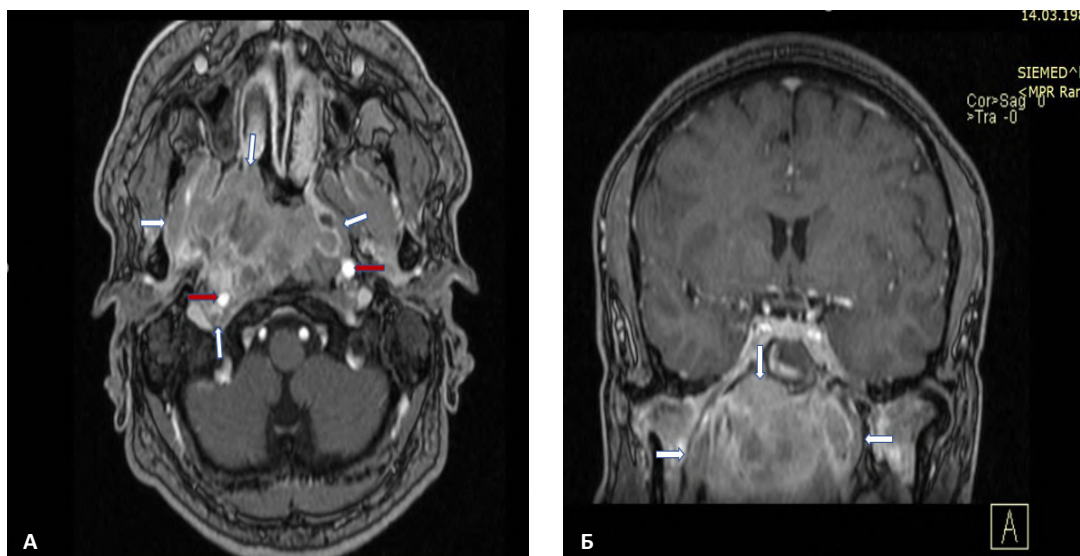


Рис. 1. А — неоднородное объемное образование носоглотки с двухсторонним распространением, больше справа, с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество, белыми стрелками указаны границы опухоли, а красными стрелками внутренняя сонная артерия; В — неоднородное объемное образование носоглотки с двухсторонним распространением, больше справа, с неровными контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество, белыми стрелками указаны границы опухоли

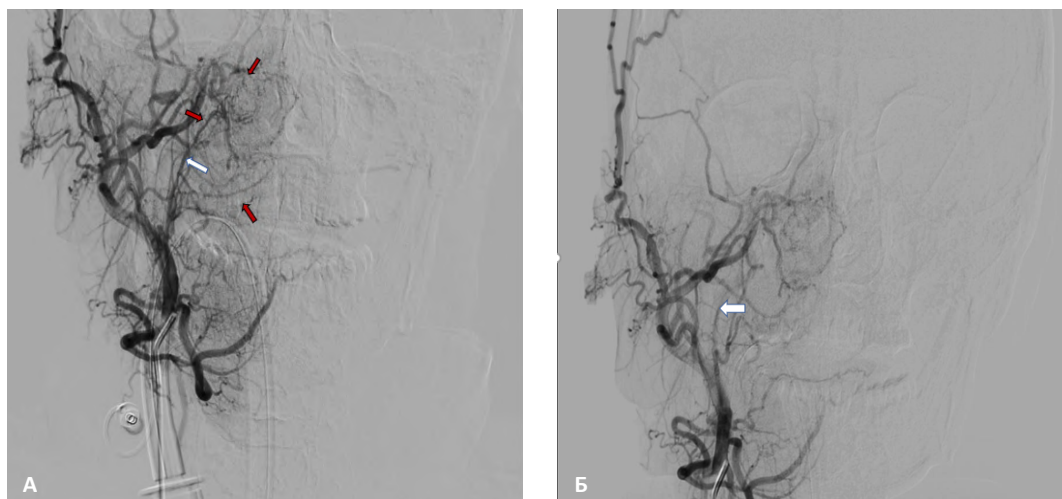


Рис. 2. Интраоперационная селективная ангиография из правой наружной (прямая проекция) сонной артерии. А — до суперселективной химиоэмболизации. Белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, черной стрелкой — сосудистая сеть опухоли. В — после суперселективной химиоэмболизации. Белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии

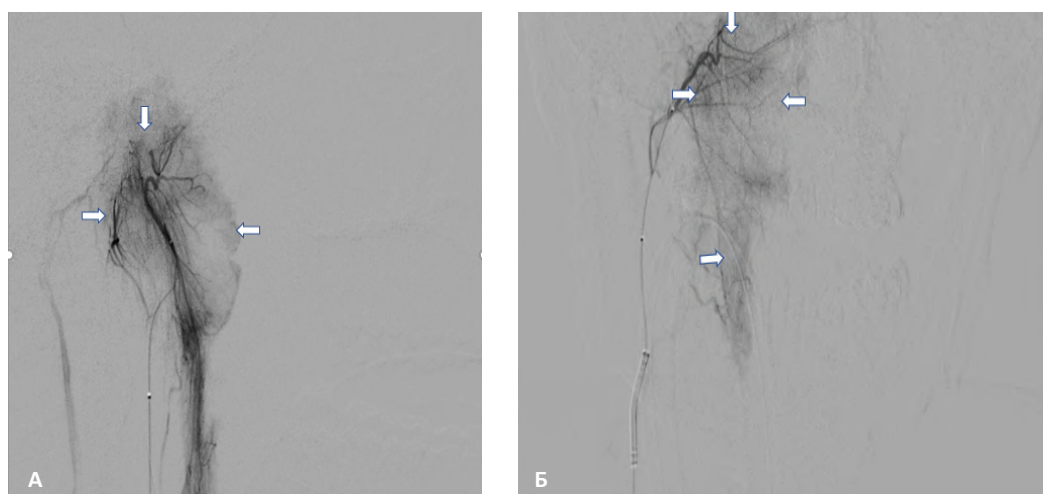


Рис. 3. Суперселективная химиоэмболизация восходящей глоточной артерии справа. Интраоперационный снимок. А — прямая проекция, белой стрелкой указана собственная сосудистая сеть опухоли; В — боковая проекция, белой стрелкой указана собственная сосудистая сеть опухоли



Рис. 4. Интраоперационная селективная ангиография из левой наружной сонной артерии (боковая проекция). А — до суперселективной химиоэмболизации. Белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, черной стрелкой — сосудистая сеть опухоли. В — после суперселективной химиоэмболизации. Белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии. Отсутствует сосудистая сеть опухоли

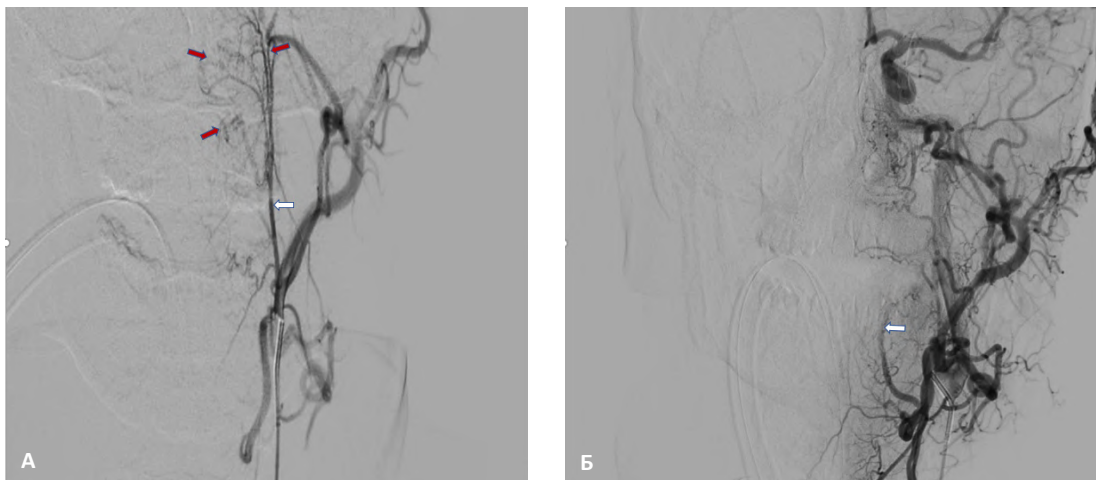


Рис. 5. Интраоперационная селективная ангиография из левой наружной сонной артерии (прямая проекция). А — до суперселективной эмболизации. Белой стрелкой указана гипертрофированная восходящая глоточная артерия, красной стрелкой — сосудистая сеть опухоли; В — после суперселективной эмболизации. Белой стрелкой указана остаточная культя восходящей глоточной артерии. Отсутствует сосудистая сеть опухоли

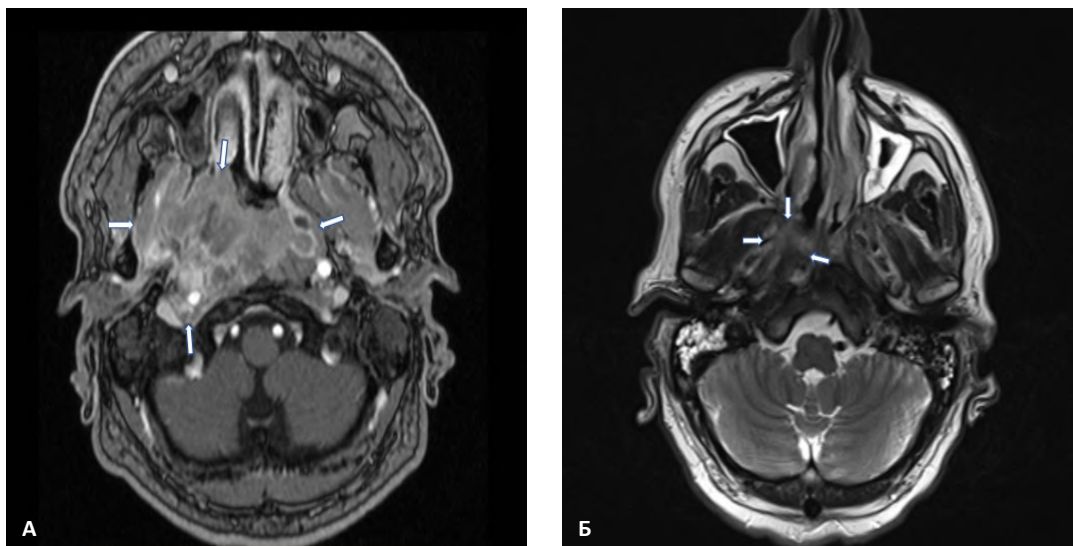


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография в коронарной проекции с контрастным усилением. А — до суперселективной химиоэмболизации; В — после суперселективной химиоэмболизации. На МР снимках отмечается значительное уменьшение размеров опухоли

Через 22 мес. после появления первых симптомов, в октябре 2021 г. пациент госпитализирован в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» для первого этапа лечения — СХ сосудистой сети опухоли. При ларингоскопии на момент поступления — бесформенное образование носоглотки розового цвета с блокадой носового дыхания и вентиляции среднего уха с двух сторон.

Операция проводилась под общей анестезией с интубацией трахеи, на биплановом ангиографе ALLuRA XpeR FD 20/20 производства PHILIPS.

Субтракционный режим ангиографии позволил исключить на ангиограммах костные структуры и визуализировать сосуды малого калибра как вокруг, так и непосредственно в самой опухоли, которые на предыдущем этапе обследования больных не были идентифицированы. Исследование проводили с отдельным контрастированием внутренней и наружной сонных артерий по методике Сельдингера трансформальным доступом и отдельной катетеризацией бассейнов внутренней и наружной сонных артерий при помощи моделированного диагностического катетера диаметром 5F (Vertebral). На ангиограммах обнаружена сосудистая сеть опухоли, питающаяся из ветвей восходящей глоточной и восходящей небной артерии с двух сторон. При суперселективной ангиографии из восходящей глоточной и восходящей небной артерии с двух сторон опасных (экстра-интракраниальных) анастомозов не обнаружено (рис. 2, 4, 5).

После ангиографического этапа был установлен проводниковый катетер Guider soft tip 6F. Микрокатетером Exelsior SL-10 1.7F на микропроводнике Asahi Chikai 0,14 последовательно была катетеризована восходящая глоточная и восходящая небная артерия и выполнена СХ сосудистой сети опухоли микросферами NeraSphere (BioSphere, Франция) 50–100 мкм, с адсорбированным противоопухолевым препаратом — доксорубицином. Аналогичная процедура была выполнена и слева. На контрольных ангиограммах отмечена тотальная деваскуляризация опухоли. Данная методика запатентована нами в 2021 г. (патент № 2762238) [8] и подробно описана в ряде наших исследований [4–6, 9].

В раннем послеоперационном периоде (2–3 сутки) отмечалось нарастание отека ишемизированной ткани опухоли, сохранялось полное отсутствие носового дыхания,росло снижение слуха и умеренный болевой синдром, однако кровотечений больше не отмечалось. Больному проводилась противоотечная и противоболевая терапия глюкокортикостероидами и кетопрофеном. При ларингоскопии на 5 сутки после оперативного лечения — объемное образование носоглотки синюшного цвета. Отмечается умеренное уменьшение объема опухоли с единичными

местами кровоизлияния. Несмотря на сохраняющиеся местные симптомы в результате локального отека, отсутствие носовых кровотечений позволило выписать пациента на 5 сутки для проведения следующего этапа комбинированного лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

12.11.2021 г. пациенту выполнена МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». По данным исследования, у пациента: рак носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 20.10.21 г. — уменьшение размеров первичной опухоли и лимфатических узлов в рамках стабилизации. Двухсторонний обтурационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы.

Пациент поступил на отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где проведено 4 цикла индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме DCF. Оценка проводимого лечения проводилась каждые 2 цикла ПХТ. При оценке после 2 индукционных курсов выявлено: Са носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 12.11.21 г. — частичный регресс изменений (уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в проекции заднего свода носоглотки до $39 \times 42 \times 35$ мм (ранее — $71 \times 57 \times 59$ мм). Двухсторонний обтурационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. При повторной консультации в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» через 2 мес. после операции без очаговой неврологической симптоматики. Проведено два курса химиотерапии. Отмечено полное восстановление носового дыхания и слуха на левое ухо. По результатам контрольных МРТ (рис. 6) отмечается значительное уменьшение размеров опухоли и отсутствие признаков накопления контрастного вещества. По результатам МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием от 13.03.2022 г.: Са носоглотки с контактной деструкцией костей черепа, mts поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 12.01.22 г. — уменьшение размеров первичной опухоли и лимфатических узлов (уменьшение размеров опухолевого инфильтрата в проекции заднего свода носоглотки до $34 \times 34 \times 34$ мм (ранее — $39 \times 42 \times 35$ мм). Двухсторонний обтурационный антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы. 24.03.2022 г. обсужден на

онкологическом консилиуме повторно, осмотрен радиотерапевтом, рекомендовано химиолучевое лечение в рамках ХЛТ на опухоль носоглотки и пораженные л/у в СОД 66–70 Гр и зоны субклинического поражения в СОД 50–54 Гр, несмотря на то, что по-прежнему сохраняется некоторый риск кровотечения в связи с вовлечением в процесс правой внутренней сонной артерии.

С 05.04. по 27.05.2022 г. в рамках химиолучевого лечения проведена конформная дистанционная лучевая терапия на аппарате Novalis Tx Ex=6MEV: на опухоль носоглотки и пораженные лимфоузлы в суммарной очаговой дозе (СОД) 68–71 Гр, на зоны субклинического поражения — в СОД 54–55 Гр за 35 фракций с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр. С 06.04.2022 г. по 10.04.2022 г. проведен 1 цикл ПХТ по схеме PF (цисплатин $75 \text{ мг/м}^2 = 150 \text{ мг}$, 5-фторурацил $750 \text{ мг/м}^2 = 1500 \text{ мг/сут}$, 96 ч., суммарно 6 000 мг). На фоне стандартной антиэметической терапии, гидратации. В связи с наличием сопутствующей патологии во время проведения ПХТ проводилась профилактика ВТЭО согласно клиническим рекомендациям. Лечение перенес удовлетворительно. С 04.05.2022 г. по 08.05.2022 г. проведен 2 цикл ПХТ по схеме PF (цисплатин $75 \text{ мг/м}^2 = 150 \text{ мг}$, 5-фторурацил). В рамках химиолучевой терапии после проведения 20 сеансов лучевой терапии выполнена оценка ответа опухоли при помощи МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием 06.05.2022 г.: Са носоглотки с метастатическим поражением правых ретрофарингеальных лимфатических узлов. По сравнению с 13.03.22 г. — полный регресс первичной опухоли, уменьшение размеров и количества лимфатических узлов. Правосторонний антроцеллюлит. Диффузные изменения щитовидной железы.

21.06.2022 г. выполнено контрольное МРТ мягких тканей шеи с в/в контрастированием для оценки проведенного лечения: mts поражение правых ретрофарингеальных лимфатических узлов, по сравнению с 06.05.22 г. — полный регресс изменений. Постлучевой двухсторонний антроцеллюлит, полисинусит. Диффузные изменения щитовидной железы. По результатам обследования пациент был отпущен под динамическое наблюдение. По данным МРТ мягких тканей шеи от 26.11.2022 г.: МР-данных за рецидив не получено. Постлучевой правосторонний антроцеллюлит, полисинусит, фарингит, поднижнечелюстной сиалоаденит. Диффузные изменения щитовидной железы.

Обсуждение

Впервые методы регионарной внутриартериальной инфузионной химиотерапии при локали-

зации опухоли в органах головы и шеи в нашей стране были проведены Б.Л. Бронштейном и В.Г. Ходжаевым в 1964 г. Ими была показана высокая эффективность данного метода. Предпосылкой для высокой адсорбции химиопрепаратов регионарными тканями является медленный ток крови в капиллярной системе опухоли в условиях имеющейся высокой концентрации вводимого цитостатика [10].

По мнению японского исследователя Т. Nakasato (2000) [11], введение химиопрепаратов в регионарную артерию позволяет десятки раз повысить их концентрацию в зоне расположения опухоли. Однако повторяющиеся носовые кровотечения невозможно остановить методом внутриартериальной химиотерапии. Для решения этой проблемы была разработана группа методик химиоэмболизации. Это локальная химиотерапия ЗНО, заключающаяся в эмболизации (закрытия просвета с остановкой кровотока) питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат.

В данную группу методик входит: масляная химиоэмболизация, химиоэмболизация шариками из гемостатической губки, пропитанной химиопрепаратом и химиоэмболизация микросферами.

Наиболее современным на сегодняшний день является метод СХ, который заключается в том, что на микросферах до операции адсорбируют необходимый химиопрепарат. Под контролем ангиографической установки подводят катетер к артерии, питающей опухоль, и вводят микросферы. Микросферы — полимерные частицы сферической формы, калиброванные размером 50–200 мкм, способные адсорбировать противоопухолевыми препаратами.

При СХ микросферами в опухоли достигается тройной эффект: деваскуляризация опухолевой ткани, что приводит к искусственной ишемии опухоли и купированию носовых кровотечений, регионарная химиотерапия, что позволяет достигнуть локально высокой терапевтической концентрации химиопрепарата при значительно меньшем общем объеме лекарственного средства и продолжительное контролируемое высвобождение препарата в течение длительного времени (депо химиопрепарата). По нашим данным, после проведенной СХ опухоли концентрация химиопрепарата в лечебном диапазоне составляет 14–22 дня (42,46 ммоль/г) [4, 6].

Наличие множественных опасных анастомозов между ветвями НСА и ВСА и высокий риск осложнений в виде ишемических нарушений мозгового кровообращения в случае несанкционированной эмболизации этих анастомозов, требует тщательного анализа ангиографической

картины перед операцией, визуализация этих опасных анастомозов и тщательный контроль за ними во время эмболизации.

Все эти факторы учитывались нами при выборе метода СХ для лечения больного, описанного в статье. На наш взгляд данный клинический пример хорошо отражает сложности, связанные с недостаточной онконастороженностью, важностью своевременной диагностики ЗНОГШ и сложностью выбора адекватного комплекса лечения данных больных. Следует подчеркнуть, что СХ может играть роль «первой скрипки» в комбинированном лечении ЗНОГШ, в частности, опухолей носоглотки.

Заключение

Включение суперселективной химиоэмболизации ЗНОГШ в стандарт лечения гиперваскуляризированных образований носоглотки, проведение дальнейших исследований, сравнение результатов и дальнейшее усовершенствование данной методики позволило бы улучшить эффективность лечения гиперваскуляризированных образований головы и шеи и улучшить качество жизни больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Исследование одобрено этическим комитетом № 1903-23 от 20 марта 2023 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary. The study was approved by the ethical committee No. 1903-23 dated 20 March 2023.

Участие авторов

Шайхов М.М. — сбор материала для статьи, сбор статистических данных, работа с литературой;

Раджабов С.Д. — автор концепции, постановка проблемы, руководил всем этапом при проведении работы, согласие нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, сбор, анализ и интерпретация результатов работы;

Воронов В.Г. — анализ полученных результатов, критический анализ литературы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации;

Иванов А.А. — разработка концепции статьи, работа с литературой, критический пересмотр его содержания;

Мансуров А.С. — подбор и описание рисунков;

Митрофанов А.С. — сбор статистических данных работа с литературой;

Раджабова М.А. — курация пациента, сбор материала для статьи;

Пономарева О.И. — сбор статистических данных, разработка концепции статьи;

Гиршович М.М. — курация пациента, работа с литературой;

Раджабова З.А.-Г. — анализ полученных результатов, критический анализ литературы, интерпретация результатов работы.

Authors' contributions

Shaykhov M.M. collected the material for the article, statistical data, worked with literature;

Radzhabov S.D. authoed the concept, formulated the problem, guided all stages in the conduct of the work, agreed to be responsible for all aspects of the work, proper study and resolution of issues related to the reliability of data and integrity of all parts of the article, performed collection, analysis and interpretation of the results of the work;

Voronov V.G. conducted analysis of the results obtained, critical analysis of the literature, finalized the article for publication;

Ivanov A.A. participated in developing of the concept of the article, worked with the literature, and performed critical revision of the content of the article;

Mansurov A.S. selected and described the figures;

Mitrofanov A.S. collected statistical data, worked with literature;

Radzhabova M.A. supervised the patient, collected material for the article;

Ponomareva O.I. collected statistical data, developed the concept of the article;

Girshovich M.M. provided patient counselling, worked with literature;

Radjabova Z.A.-G. analysed the obtained results, performed critical analysis of the literature, interpreted the results of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Спирин Д.С., Кобяков Г.Л., Черкаев В.А., и др. Эпидемиология, диагностика, клинические симптомы и классификация злокачественных первичных опухолей основания черепа. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2016;80(3):106 [Spirin DS, Kobayakov GL, Cherekaev VA, et al. Epidemiology, diagnosis, clinical symptoms, and classification of malignant primary skull base tumors. Voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko. 2016;80(3):106 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro2016803106-113>.
2. Мошуров И.П., Редькин А.Н., Знаткова Н.А., и др. Длительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии при рецидиве местнораспространенной карциномы слизистой оболочки полости рта. Практическая онкология. 2019;20(4):336-42 [Moshurov IP, Redkin AN, Znatkova NA, et al. Long-lasting full remission after selective intra-arterial chemotherapy for recurrence of locally advanced oral mucosa carcinoma. Practical oncology. 2019;20(4):336-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31917/2004336>.
3. Ольшанский М.С., Мошуров И.П., Золотых Т.М., и др. Селективные внутриартериальные вмешательства в паллиативной помощи при злокачественных новообразованиях головы и шеи. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;26-33 [Olshansky MS, Moshurov IP, Zolotykh TM, et

- al. The significance of selective intra-arterial interventions for palliation care in malignant head and neck tumors. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2020;26-33 (In Russ.).
4. Раджабов С.Д., Воронов В.Г., Иванов А.А., Расулов З.М. Эндоваскулярная суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к лечению больных с гипervasкуляризированными опухолями головы и шеи, осложненные носовым кровотечением. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2022;14:122-127 [Radzhabov SD, Voronov, VG, Ivanov, AA, Rasulov ZM. Endovascular superselective chemoembolization in a personalized approach to the treatment of patients with hypervasascularized head and neck tumors complicated by nasal bleeding. *Professor AL Polenov Russian Journal of Neurosurgery*. 2022;14:122-127 (In Russ.)].
 5. Раджабов С.Д., Иванов А.А., Воронов В.Г. Современный аспект подхода к диагностике и лечению местнораспространенных злокачественных новообразований головы и шеи (Обзор Литературы). *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2021;13:79-84 [Radzhabov SD, Ivanov AA, Voronov VG. Modern aspect of the approach to diagnosis and treatment of locally advanced malignant neoplasms of the head and neck (Literature Review). *Professor AL Polenov Russian Journal of Neurosurgery*. 2021;13:79-84 (In Russ.)].
 6. Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А., Расулов З.М. Эффективность эндоваскулярной суперселективной химиоэмболизации микросферами HepaSphere 50-100 Мм, насыщенными цитостатиком, в остановке носового кровотечения у пациентов с раком носоглотки. *Вестник хирургии Грекова*. 2022;181(2):11-5 [Voronov VG, Radzhabov SD, Ivanov AA, Rasulov ZM. Efficacy of endovascular superselective chemoembolization with HepaSphere 50–100 µm microspheres saturated with cytostatic in stopping nosebleeds in patients with nasopharyngeal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):11-5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2022-181-2-11-15>.
 7. Черкаев В.А., Голбин Д.А., Гаспарян Т.Г., и др. Лечение краниофациальных хондрондных опухолей. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):10-8 [Cherekaev VA, Golbin DA, Gasparyan TG, et al. Management of Craniofacial Chondroid Tumors. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):10-8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001307>.
 8. Раджабова З.А., Раджабов С.Д., Котов М.А., и др. Способ комбинированного лечения местно – распространенных злокачественных новообразований носоглотки. 2021. [Radzhabova ZA, Radzhabov, SD, Kotov MA, et al. Method of combined treatment of locally spread malignant neoplasms of nasopharynx. 2021 (In Russ.)].
 9. Воронов В.Г., Раджабов С.Д., Иванов А.А., Раджабова З.А. Суперселективная химиоэмболизация в персонализированном подходе к диагностике и комбинированному лечению метастазов местно-распространенных гипervasкуляризированных злокачественных новообразований головы и шеи. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2021;13:22-28 [Voronov VG, Radzhabov SD, Ivanov AA, Radzhabova ZA. Superselective chemoembolization in a personalized approach to diagnosis and combined treatment of metastases of locally-spread hypervasascularized malignancies of the head and neck. *Russian Neurosurgical Journal of Prof AL Polenov*. 2021;13:22-28 (In Russ.)].
 10. Бронштейн Б.Л., Ходжаев В.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия при раках челюстно-лицевой локализации. *Вопросы онкологии*. 1964:8-14. [Bronstein BL, Khojaev VG. Regional intra-arterial chemotherapy for cancers of maxillofacial localization. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1964:8-14 (In Russ.)].
 11. Nakasato T, Katoh K, Sone M, et al. Superselective continuous arterial infusion chemotherapy through the superficial temporal artery for oral cavity tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(10):1917-22.
 12. Митрофанов А.С., Раджабова З.А.-Г., Раджабов С.Д., и др. Результаты лечения пациентов со злокачественной опухолью носоглотки после суперселективной химио-эмболизации сосудов опухоли. *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):487-496 [Mitrofanov AS, Rad-Jabova ZA-G, Radjabov SD, et al. Results of treatment of patients with nasopharyngeal malignancies after superselective chemoembolization of tumor vessels. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(3):487-96 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-487-496>.

Сведения об авторах

Шайхов Мадани Магомедович / Shaikhov Madani Magomedovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0241-6897>.

Раджабов Сайдахмед Джабраилович / Radzhabov Saidakhmed Dzhabrailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0996-6507>.

Воронов Виктор Григорьевич / Voronov Viktor Grigoryevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6755-7618>.

Иванов Аркадий Александрович / Ivanov Arkady Aleksandrovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0065-0391>.

Мансуров Ахмед Саипович / Mansurov Ahmed Saipovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8899-9338>.

Митрофанов Александр Сергеевич / Mitrofanov Aleksandr Sergeyevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-4019>.

Раджабова Мадина Абдурахмановна / Radzhabova Madina Abdurahmanovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7679-129X>.

Пономарева Ольга Игоревна / Ponomareva Olga Igorevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7004-9630>.

Гиршович Михаил Маркович / Girshovich Mikhail Markovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>.

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна / Radzhabova Zamira Ahmed-Gadzhievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-0497>.



А.С. Войццкая¹, С.П. Мелехов², А.А. Чапанов², С.Э. Красильников^{1,2}, В.Е. Войццкий^{1,2}

Порт-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Серия клинических случаев

¹ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, г. Новосибирск

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск

A.S. Voytsitskaya¹, S.P. Melekhov², A.A. Chapanov², S.E. Krasilnikov^{1,2}, V.E. Voytsitskiy^{1,2}

Port-Associated Thrombosis in Cancer Patients. Case Series

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, the Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, the Russian Federation

На базе отделения онкологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России проведен анализ по наблюдению за пациентами, которым были установлены венозные порт-системы с целью оценки возникших венозных тромбозомболических осложнений и коррекции антикоагулянтной терапии для их предотвращения. Проанализировано 76 операций, связанных с порт-системами (73 установки и 3 удаления). Частота зафиксированных тромбозов, связанных с установленной венозной порт-системой, составила 5,3 %. Представлены 4 клинических случая ведения пациентов, у которых были диагностированы венозные тромбозомболические осложнения на фоне установленных порт-систем. Трём пациентам порт-системы были удалены ввиду наличия прямых показаний, во избежание развития дальнейших осложнений. Одному пациенту после обнаруженного тромба верхней полой вены, флотирующего в полость правого предсердия, проводилась антикоагулянтная терапия в лечебных дозах, в связи с чем удалось как избежать развития дальнейших осложнений, так и сохранить функционирующую венозную порт-систему с целью продолжения лекарственного противоопухолевого лечения. Установка венозных порт-систем может сопровождаться тромбозомболическими осложнениями и требует контроля за пациентами. Обеспечение постоянного венозного доступа у пациентов, подлежащих длительной лекарственной противоопухолевой терапии, диктует необходимость сохранения порт-систем, даже в случае развития осложнений при условии эффективности консервативной терапии и надлежащем функционировании. Существующие на данный момент клинические рекомендации по профилактике венозных тромбозомболических осложнений не решают в полном объеме проблему с порт-ассоциированными тромбозами, что требует индивидуального подхода к пациентам и дальнейшему изучению проблемы.

Ключевые слова: онкология; серия клинических случаев; порт-система; венозные тромбозомболические осложнения

Для цитирования: Войццкая А.С., Мелехов С.П., Чапанов А.А., Красильников С.Э., Войцкий В.Е. Порт-ассоциированные тромбозы у пациентов с онкологическими заболеваниями. Серия клинических случаев. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1099–1103. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1099-1103

Based on the Oncology Department of the Meshalkin National Medical Research Center, an analysis of the follow-up of patients who had venous port-systems installed was performed to evaluate in order to assess venous thromboembolic complications (VTEC) and correct anticoagulant therapy to prevent VTEC. The incidence of thrombosis associated with the inserted venous port system was 5.3 %. We present 4 clinical cases of patients who were diagnosed with VTEC on the background of installed port-systems. Three patients had port-systems removed due to direct indications to avoid further complications. One patient was treated with anticoagulant therapy in therapeutic doses after thrombus of the superior vena cava was detected floating into the right atrium cavity, which prevented the development of further complications and preserved the functioning venous port-system in order to continue antitumor treatment. The installation of venous port systems may be accompanied by thromboembolic complications and requires patient monitoring. Provision of permanent venous access in patients subject to long-term anticancer drug therapy dictates that port systems should be maintained, even in the event of complications, if conservative therapy is effective and functioning properly. The current clinical guidelines for the prevention of VTEC do not fully address the problem of port-associated thrombosis, which requires an individual approach to patients and further study of the problem.

Keywords: oncology; case series; venous port system; venous thromboembolic complications

For citation: Voytsitskaya AS, Melekhov SP, Chapanov AA, Krasilnikov SE, Voytsitskiy VE. Port-associated thrombosis in cancer patients. Case series. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1099-1103 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1099-1103

✉ Контакты: Войццкая Альфия Саматовна, mansurova_a@meshalkin.ru

Введение

В настоящее время лечение пациентов с онкологическими заболеваниями неразрывно связано с применением химиотерапевтических препаратов. Введение основной части препаратов для противоопухолевой лекарственной терапии реализуется внутривенно. Применение периферических венозных катетеров имеет ряд существенных недостатков (малое количество дней применения — 5 дней), возможное развитие осложнений в виде флебита, склерозирования вен, экстравазации, повреждающего цитотоксического действия на венозную стенку [1], тромбозы периферических вен [2], в связи с этим предпочтителен центральный венозный доступ. Установка центральных венозных катетеров уменьшает вероятность развития нежелательных явлений, однако количество осложнений, таких как тромбозы, инфекционные поражения [3] и малое количество дней применения (14 дней) вынудило специалистов продолжать научные изыскания в вопросе обеспечения долгосрочного и более состоятельного венозного доступа.

Сегодня для лечения онкологических заболеваний очень широко применяется методика установки и использования порт-систем. Длительное время функционирования (максимальное — до 5 лет), малое количество осложнений, возникающих при эксплуатации, в сравнении с другими системами (периферически имплантируемый центральный венозный катетер — PICC, центральный венозный катетер — ЦВК) [4], сделали имплантируемые венозные порт-системы фаворитами в вопросе обеспечения венозного доступа. Тем не менее наличие порт-системы сохраняет риски возникновения тромбоэмболических осложнений. Частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов с установленной порт-системой и наличием онкологических заболеваний варьирует от 5,5 % [5] до 12 % случаев [6].

За период с января по октябрь 2022 г. было обнаружено 4 случая возникновения тромбоэмболических осложнений, связанных с установленной венозной порт-системой (из 73 установленных).

Первый случай. В ноябре 2021 г. пациент с диагнозом «рак тела желудка pT3N2M0 Па стадии (аденокарцинома)» начал специализированное лечение, включающее в себя проведение инфузии химиопрепаратов по схеме FLOT. В ноябре 2021 г. выполнена установка венозной порт-системы через яремный доступ справа. Специализированное лечение проведено в полном объеме на фоне профилактики ВТЭО. На 297 день после установки была выявлена окклюзия порт-системы. Вероятнее всего, тромбоз был связан с отсутствием надлежащего ух-

да за порт-системой (промывание 1 раз в 6–8 недель не выполнялось). Выполнено удаление порт-системы в связи с развившейся окклюзией составной части порт-системы — катетера. Дальнейших осложнений после удаления порт-системы отмечено не было.

Во втором случае пациентке проводилась химиотерапия по схеме mFOLFIRINOX по поводу рака поджелудочной железы cT2NxM0 ПА стадии. В связи с необходимостью длительной инфузии установлена порт-система через правый яремный доступ. При проведении 1 цикла химиотерапии (на 5 сутки после установки порт-системы) пациентка отметила отечность в области шеи справа. Выполнено ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов, по данным которого определялся тромбоз средней и дистальной трети внутренней яремной вены справа без признаков флотации. Тромбоз вены, в которую был установлен катетер порт-системы, был связан с состоянием тромботической готовности, когда механическое воздействие на венозную стенку оказалось пусковым моментом развития осложнения. Пациентка осмотрена сосудистым хирургом. Принято решение, что показано удаление венозной порт-системы (выполнено на 6 сутки от установки). Произведена коррекция доз антикоагулянтной терапии (до тромбоза пациентка получала надропарин кальция 0,3 мл п/к 1 раз в день, после удаления порт-системы назначен эноксапарин натрия 0,4 мг п/к 2 р/д в течение 7 дней, затем — ривароксабан 20 мг 1 р/д в течение 3 месяцев). Порт-система была удалена, дальнейших осложнений не было выявлено.

У третьей пациентки был обнаружен рак яичников pT3cN0M0 IIIc стадии в 2008 г. В 2022 г. по поводу очередного рецидива заболевания пациентке проводилась противоопухолевая лекарственная терапия (паклитаксел, карбоплатин на фоне антикоагулянтной терапии надропарином кальция 0,3 мл п/к 2 раза в день) с помощью установленной порт-системы во внутреннюю яремную вену справа. После 3 цикла химиотерапии пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме релапаротомии, удалении рецидивной опухоли. В первые сутки после операции у пациентки развился выраженный отек в области шеи и надключичной области справа. По данным — ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов. На видимом протяжении от уровня яремной ямки (до 15 см) лоцировался субокклюзивный тромб, в проксимальной части внутренней яремной вены, компрессивность вены была значительно нарушена. Дистальнее на уровне средней трети шейного отдела лоцировался флотирующий фрагмент головки тромба. Тромб внутренней яремной вены (ВЯВ) диагностирован на 1 038 катетер-день. Тромбоз ВЯВ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Характеристика	Кол-во пациентов, абс (%)
Пол	мужской женский	36 (47,4 %) 40 (52,6 %)
Локализация патологического процесса	C16 Злокачественное новообразование желудка C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения C20 Злокачественное новообразование прямой кишки C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы C34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей C41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций (остеосаркома, рак остеогенный) C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей C53 Злокачественное новообразование шейки матки C54 Злокачественное новообразование тела матки C56 Злокачественное новообразование яичника C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря C79 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга C97 Злокачественные новообразования самостоятельных (первичных) множественных локализаций	21 (27,6 %) 5 (6,6 %) 1 (1,3 %) 16 (21,1 %) 2 (2,6 %) 2 (2,6 %) 1 (1,3 %) 1 (1,3 %) 1 (1,3 %) 8 (10,5 %) 4 (5,3 %) 8 (10,5 %) 1 (1,3 %) 1 (1,3 %) 4 (5,3 %)
Сопутствующая терапия	Хирургическое вмешательство (без диагностических лапароскопий) Лучевая терапия Предшествующие линии химиотерапии до установки порта в анамнезе	51 (67,1 %) 25 (32,9 %) 27 (35,5 %)
Доступ для имплантации	правосторонний яремный доступ правосторонний подключичный доступ левосторонний яремный	53 (72,6 %) 19 (26,0 %) 1 (1,4 %)
Сопутствующие заболевания	сердечно-сосудистые заболевания прочие сопутствующие заболевания отсутствие сопутствующей патологии	43 (56,6 %) 24 (31,6 %) 9 (11,8 %)
Течение заболевания	Порт установлен при прогрессировании заболевания	22 (27,5 %)
Тромбозы	окклюзионный тромб внутри порта пристеночный тромб в области правой яремной вены пристеночный тромб верхней полой вены, флотирующий в правое предсердие	1 (1,3 %) 2 (2,6 %) 1 (1,3 %) 1 (1,3 %)
	всего потребовавшие удаления порта	4 (5,3 %) 3 (4,0 %)

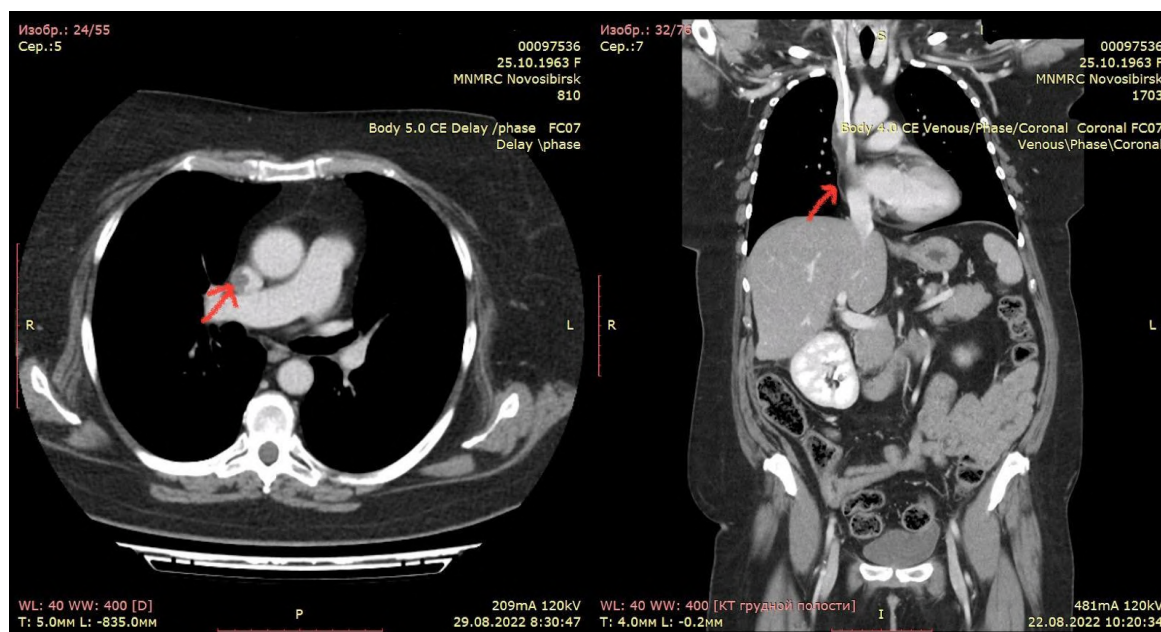


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием в аксиальной (А) и коронарной (В) проекциях. Тромб в просвете верхней полой вены, верхний край на уровне устья непарной вены, основание тромба широко связано с правой стенкой верхней полой вены, размеры свободной головки тромба в полости правого предсердия поперечные до 15 мм, продольный — около 30 мм, не пролабирует в отверстие атриовентрикулярного клапана. От верхнего края тромба верхней полой вены тромбоз в просвете непарной вены до уровня нижнего края тела Th6 грудного позвонка (ленточной формы). Конеч катетера венозного порта находится медиально от основной массы тромба, связан с тромбом линейным тяжем тромбоза. Просвет верхней полой вены не расширен (от 17 до 22 мм), а на уровне тромбоза сужен на ~ 50 %.

стал исходом нарушения свертывающей системы крови на фоне длительного рецидивирующего течения рака яичников. Порт-система была удалена в связи с наличием прямых показаний к её удалению — пристеночный тромб ВЯВ справа. В настоящее время пациентка окончила курс химиотерапии, осложнений выявлено не было.

Четвертая пациентка имела первично-множественную метастатическую злокачественную опухоль: меланому кожи правой паховой области pT1N0M0, хирургическое лечение в 2005 г. и гранулезноклеточную опухоль яичников T1NxM0 (взрослый тип). Прогрессирование в 2022 г.

Перед началом курса химиотерапии по назначенной схеме ВЕР была установлена порт-система. За период госпитализации проводилась профилактика нежелательных явлений, антикоагулянтная терапия в профилактических дозах (надропарин кальция 0,3 мл п/к 1 р/д). В процессе проведения 4 цикла лечения при контрольном обследовании (компьютерная томография (КТ) с контрастированием) выявлен тромб верхней полой вены с флотацией тромба в полость правого предсердия, когда с момента имплантации порт-системы прошло 42 катетеро-дня. Тромбоз был связан с механическим воздействием на венозную стенку и нарушением свертывающей системы крови.

Пациентка была консультирована сердечно-сосудистым хирургом, назначена антикоагулянтная терапия в лечебных дозах (надропарин кальция 0,6 мг п/к 2 раза в день). На фоне стойкой тромбоцитопении без эффекта от терапии, тромбоцитопения расценена как гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ2, оценка по шкале 4Ts 1 балл). Произведена замена антикоагулянтной терапии на фондапаринукс натрия 2,5 мг в день. Позднее консилиумом было принято решение, что, учитывая положительную динамику на фоне антикоагулянтной терапии фондапаринуксом натрия в виде организации тромба, стабильном течении тромбоцитопении, отсутствии геморрагического и анемического синдромов, показано продолжение антикоагулянтной терапии в прежнем режиме (фондапаринукс натрия 2,5 мг п/к 1 раз в день). По завершению лечения выполнена КТ тела с контрастированием, по данным которого достигнута стабилизация основного заболевания. Порт-система функционирует, показаний к удалению нет.

Обсуждение

У 4 пациентов из 73 после установки и использования порт-систем были зафиксированы венозные тромбозомболические осложнения: 1 (1,3 %) окклюзионный тромб внутри порта, 2 (2,6 %) пристеночных тромба в области правой

яремной вены, 1 (1,3 %) пристеночный тромб верхней полой вены, флотирующий в правое предсердие. У 3 пациентов из вышеописанных случаев было проведено удаление порт-системы вследствие развившихся тромботических осложнений. У 1 пациентки проводилась специализированная антитромботическая терапия и удалось сохранить функционирующий порт. Всем пациентам проводилась рутинная антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами с учетом практических рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по тромбозомболическим осложнениям 2021 г. [7].

Обычно в своей практике, столкнувшись с подобной проблемой, хирург первым этапом старается исключить провоцирующий фактор развития тромбоза (удалить порт-систему), что и продемонстрировано в трех первых клинических случаях. В последующем на фоне антикоагулянтной терапии, лекарственная терапия продолжалась через периферический доступ или центральный венозный катетер. Четвертый случай позволил пойти не по привычному пути, т. к. удаление порт-системы угрожало фатальными последствиями. В связи с чем была предпринята попытка консервативной терапии, которая оказалась успешной и помогла сохранить функционирующий порт. Данный случай демонстрирует, что агрессивная хирургическая тактика не всегда оправдана.

Выводы

Использование в рутинной практике имплантируемых венозных порт-систем требует тщательной оценки рисков ВТЭО, подбор соответствующих доз антикоагулянтов, наблюдение за пациентом и регулярный контроль показателей гемостаза. Также необходимо наблюдение за правильной эксплуатацией порт-системы вне противоопухолевой терапии (промывать порт-системы следует не реже 1 раза в 6–8 недель).

Адекватно подобранные дозы антикоагулянтной терапии, надлежащее функционирование венозной порт-системы и тщательное наблюдение за пациентами определяют перспективность тактики, направленной на сохранение постоянного центрального венозного доступа [8]. Обсуждаемая тема является актуальной и требует дальнейшего детального изучения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no explicit and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Войцицкая А.С. — концепция и дизайн работы, исправление статьи, курация больных;

Мелехов С.П. — сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи;

Чапанов А.А. — сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи;

Красильников С.Э. — концепция и дизайн работы, исправление статьи;

Войцкий В.Е. — написание статьи.

Authors' contributions

Voytsitskaya A.S. — performed work concept and design, revision of the article, supervision of patients;

Melekhov S.P. was responsible for collection and analysis of data, statistical processing of data, article writing;

Chapanov A.A. conducted collection and analysis of data, statistical processing of data, article writing;

Krasilnikov S.E. provided work concept and design, performed revision of the article;

Voitsitskiy V.E. participated into article writing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буйденко Ю.В. Современные подходы к обеспечению длительного венозного доступа в онкологии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021;10(3):69-78 [Buydenok YuV. Modern approaches for long-term venous access in oncology. Onkologiya Zhurnal imeni PAgertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology. 2021;10(3):69 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/onkolog20211003169>.
2. Zingg W, Pittet D. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(Suppl 4):S38-42. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70565-5](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70565-5).
3. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter-related thrombosis: A practical approach. J Intensive Care Soc. 2016;17(2):160-167. <https://doi.org/10.1177/1751143715618683>.
4. Wang P, Soh KL, Ying Y, et al. Risk of VTE associated with PORTs and PICCs in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2022;213:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.024>.
5. Dridi M, Mejri N, Labidi S, et al. Implantable port thrombosis in cancer patients: a monocentric experience. Cancer Biol Med. 2016;13(3):384-388. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0057>.
6. Cortezzi A, Moia M, Falanga A, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. Br J Haematol. 2005;129(6):811-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05529.x>.
7. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов и тромбоэмболий у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021;11(3s2-2):145-55 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. Malignant tumours: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2021;11(3s2-2):145-55 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47>.
8. Черкашин М.А., Серов А.В., Березина Н.А., и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболии у пациентов, получающих химиотерапию через порт-системы постоянного венозного доступа. Флебология. 2016;10(4):176-181 [Cherkashin MA, Serov AV, Berezina NA, et al. Venous thromboembolism in the patients treated with the use of the totally implanted central continuous venous access port systems for chemotherapy. Flebologiya. 2016;10(4):176 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/flebo2016104176-181>.

Поступила в редакцию 26.04.2023

Прошла рецензирование 27.06.2023

Принята в печать: 31.08.2023

Сведения об авторах

Войцицкая Альфия Саматовна / Voytsitskaya Alfiya Samatovna / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4754-0384>.

Мелехов Семён Петрович / Melekhov Semen Petrovich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6962-0641>.

Чапанов Андрей Александрович / Chapanov Andrey Aleksandrovich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7803-4185>.

Красильников Сергей Эдуардович / Krasilnikov Sergey Eduardovich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0687-0894>.

Войцкий Владимир Евгеньевич / Voytsitskiy Vladimir Evgenyevich / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0554-2581>.



А.Г. Кудайбергенова, А.О. Иванцов, Ю.Д. Вон, Е.С. Артемьева, А.С. Артемьева

Развитие патоморфологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается М.Ф. Глазунову

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

A.G. Kudaibergenova, O.A. Ivantsov, Yu.D. Von, E.S. Artemyeva, A.S. Artemyeva

Development of Pathomorphology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to M.F. Glazunov

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

Патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России берет свое начало с 1926 г. За весь период его существования лабораторией руководили такие значимые в истории развития отечественной патоморфологии ученые, как М.Ф. Глазунов, С.Ф. Серов, К.М. Пожарисский. Каждый из них внес важный вклад в развитие отечественной школы онкоморфологии, достижения каждого из них были отмечены и на мировом уровне. Проследить историю развития патологоанатомической лаборатории с момента ее образования до 95-летнего юбилея является основной задачей данной публикации. От начала работы отделения и по текущее время была проведена огромная не только рутинная, повседневная диагностическая работа, но и комплексная по подготовке кадров и повышению квалификации, освоению новых методов диагностики, совместно с коллегами объединенной на текущий момент патологоанатомической и генетической лаборатории, что способствует развитию и совершенствованию онкодиагностики в России на уровне мировых онкологических центров, каким ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, безусловно, являлся и является.

Ключевые слова: патологическая анатомия; история; М.Ф. Глазунов; С.Ф. Серов; К.М. Пожарисский

Для цитирования: Кудайбергенова А.Г., Иванцов А.О., Вон Ю.Д., Артемьева Е.С., Артемьева А.С. Развитие патоморфологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается М.Ф. Глазунову. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1104–1114. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1104-1114

✉ Контакты: Кудайбергенова Асель Галимовна, asel1972@mail.ru

С апреля 1929 по 1963 гг. руководил лабораторией профессор, а с 1946 г. — действительный член-корреспондент АМН СССР Михаил Федорович Глазунов, памяти которого посвящена эта публикация.

В настоящей публикации сохранен общий план отчетов, которые публиковали в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (далее — Институт) к юбилеям: производственная работа, хранение материалов лаборатории, консультативная деятельность, подготовка кадров, научная деятельность.

The Anatomic Pathology Department of the N.N. Petrov NMRC of Oncology dates back to 1926. Throughout the entirety of its existence, the laboratory was headed by renowned scientists who played a pivotal role in the history of Russian pathomorphology, including M.F. Glazunov, S.F. Serov, and K.M. Pozharissky. Each of them made significant contributions to the development of Russian oncomorphology, which were also globally acknowledged. The primary purpose of this publication is to trace the history of pathology laboratory from its formation to its 95th anniversary.

Since the establishment of the department and up to the present, extensive diagnostic work has been carried out, including routine procedures, staff training, and the adoption of new diagnostic methods. This collaborative effort with colleagues from the merged pathology and genetics laboratory has contributed to the advancement of oncological diagnostics in Russia, akin to global oncology centers, such as the N.N. Petrov NMRC of Oncology.

Keywords: pathology; history; M.F. Glazunov; S.F. Serov; K.M. Pozharissky

For citation: Kudaibergenova AG, Ivantsov OA, Von JD, Artemyeva ES, Artemyeva AS. Development of pathomorphology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to M.F. Glazunov. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023;69(6):1104–1114 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1104-1114

В 1931 г. М.Ф. Глазунов в первом отчете к 5-летию Института писал: «Отделение начало функционировать в октябре 1926 года. ... помещалось оно вместе с экспериментальным отделением в одной комнате. ... В 1929 году отделение расширилось, имея в настоящее время 2 комнаты и черную лабораторию» [1].

Производственная работа

Уже через 10 лет от момента основания лаборатории М.Ф. Глазунов пишет в своем отчете,

что: «За время существования Института произведено 14 013 микроскопических исследований» [2], далее он продолжает, что «количество биоптического материала нарастает из года в год» [2] (рис. 1), при этом в том же отчете Михаил Федорович отмечает, что «секционный материал Института весьма невелик» [2], на тот момент среднее число вскрытий составляло 107 случаев в год.

Основные тенденции развития лаборатории были ясны уже тогда: это стремительный рост

прижизненной диагностики и скромный раздел секционной работы. Уже к десятилетнему юбилею Института в 1936 г. становится понятно, что лаборатория является «огромным хранилищем микроскопических препаратов, общее число которых достигает 22 000» [2], далее продолжает М.Ф. Глазунов «они хранятся в специальных шкапах, для удобства манипулирования обычные папки заменены вертикальными, хранящимися так, как карточки в каталогах» [2] (рис. 2).



Рис. 1. Первое десятилетие работы лаборатории



Рис. 2. Вертикально расположенные планшеты с препаратами



Рис. 3. Распределение материала 2017–2022 гг.

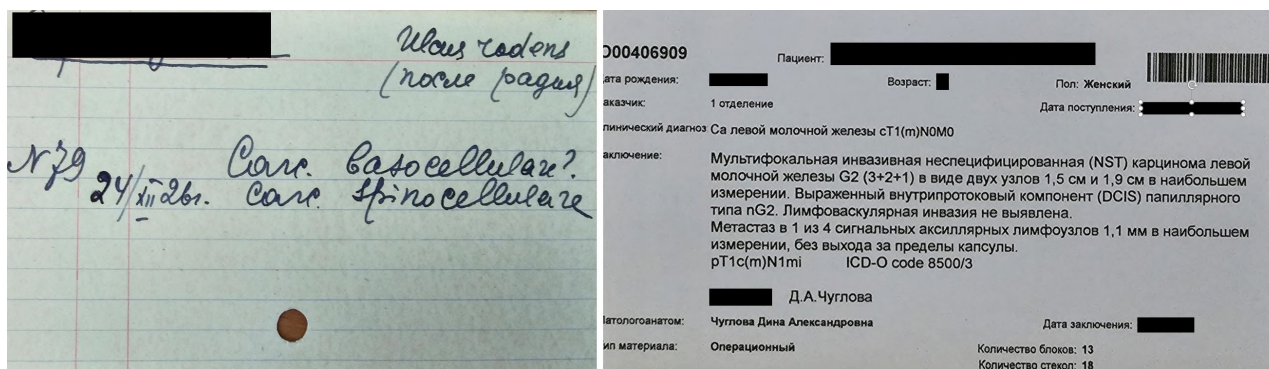


Рис. 4. Карточки от 1926 г. и 2023 г.

К 95-летию юбилею Института в лаборатории проводится уже более двухсот тысяч исследований в год [3] (рис. 3), а в связи с многократно увеличившимся объемом требований, предъявляемым к патологоанатомическому заключению в настоящее время, принципиально сменилась парадигма проведения гистологических исследований. Произошла сознательная смена подхода от универсальной, когда врач-патологоанатом «смотрит все» и является специалистом широкого профиля, к узкой специализации, когда морфолог специализируется на одной-двух локализациях (например, опухоли молочной железы), что позволяет более качественно и за более короткое время проводить оценку морфологических изменений.

Революционные изменения подходов к морфологическому исследованию, произошедшие с внедрением в рутинную клиническую практику различных методов дополнительных исследований, таких как иммуногистохимическое исследование (ИГХ), молекулярно-генетическая диагностика, оценка предиктивных и прогностических маркеров значительно повысили как авторитет патоморфологов в среде клиницистов, так и требования к качеству диагностики.

Лаборатория патологической анатомии в наше время оснащена всеми возможностями, предполагающими современный уровень диагностики: от наличия качественного и высокопроизводительного оборудования для гистологических исследований до широкой панели диагностических антител и зондов для FISH анализа, что позволило в конце 2019 г. на базе лаборатории открыть «Референс-центр патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований».

Хранение материалов лаборатории

Организация системы морфологической обработки материала и разработка четких правил хранения является фундаментальной и лежит в основе деятельности лаборатории, она была разработана и подробно описана М.Ф. Глазуновым.



Рис. 5. Алфавитная и органная картотеки

Вот как описывает разработанную систему организации и хранения материала в лаборатории сам М.Ф. Глазунов: «поступление материала для исследования регистрируется в приемном журнале, в котором отмечаются все основные данные, вплоть до количества микропрепаратов на каждый исследованный случай. Материал, подвергающийся микроскопическому исследованию, в зависимости от его характера разбивается на 6 групп (А — биопсийный материал, взятый в поликлинике, Б — биопсийный материал, взятый в стационаре, СП — спешное исследование, О — операционный, СК — секционный материал, М — консультационный материал из различных учреждений города и страны), соответственно которым производится маркировка в журнале регистрации и картотеке. Картотека на весь материал построена по двум принципам: алфавитная (фамильная) размещенная по годам и органная, размещенная по локализации и роду опухоли».

Уже к 40-летию Института «архив микропрепаратов и блоков лаборатории был крупнейшим в Союзе и одним из самых крупных в Европе» [4]. Сквозная нумерация препаратов всех исследований (с 1926 г.), наличие гистологического материала и двойной картотеки (рис. 4, 5) позволяют утверждать, что лаборатория и Институт являются обладателями уникальной коллекции образцов онкологического материала, собранного практически за столетие, а структурированная система организации и хранения гистологического материала, сохранившаяся до наших дней — наследие Михаила Федоровича Глазунова, которое является уникальным, и наша задача — сохранить его.

За все время существования лаборатории эта система несколько видоизменилась в связи с внедрением общей цифровизации, но фундамент, заложенный М.Ф. Глазуновым, остается практически без изменений и поныне.

Уже в начале 2000-х гг. в мире начался бурный процесс цифровизации, который не обошел стороной и патологоанатомическую службу. С внедрением в повседневную рутину так называемых сканов гистологических препаратов и возможности пересмотра этих сканов в лаборатории начался новый этап, связанный как с хранением уже оцифрованных препаратов, так и с их цифровой обработкой. Наличие в лаборатории двух высокопроизводительных сканеров гистологических препаратов (на 250 и 1000 препаратов) существенно расширяет возможности морфологов по объективизации и воспроизводимости гистологических исследований. В настоящее время лаборатория обла-

дает архивом цифровых препаратов, в котором находится порядка 150 000 сканов (рис. 6), что открывает широкие перспективы для научного анализа оцифрованных препаратов, в т. ч. и с использованием алгоритмов искусственного интеллекта.

FISH исследование, сканирование и цифровая обработка. Сканирование FISH-препаратов в лаборатории проводится с конца 2015 г., все FISH препараты подвергаются сканированию, а оценка результатов гибридизации *in situ* осуществляется на цифровых препаратах. Этот подход позволил собрать к середине 2023 г. внушительную коллекцию (возможно, одну из самых крупных в мире) клинических случаев FISH-сканов, совмещенных с морфологическими и ИГХ окрашенными препаратами (около 1800) практически по всем локализациям, в которых FISH исследование проводится с диагностической целью (рис. 7).



Рис. 6. Распределение цифровых препаратов (сканов) по годам

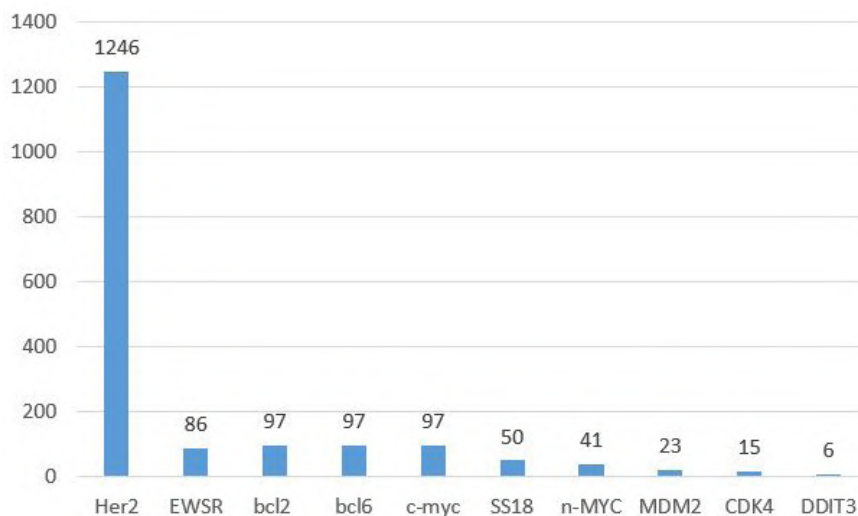


Рис. 7. Распределение FISH-сканов по пробам



Рис. 8. Распределение внешних консультаций по годам



Рис. 9. Распределение доли внешних консультаций по годам

Tissue MicroArray (TMA). Это хорошо известная и широко используемая высокотехнологичная и инновационная методика приготовления тканевых матриц (ТМА) используется для единообразного, стандартного окрашивания ИГХ или FISH большого количества гистологического материала. Достигаемая при этом существенная экономия реагентов при минимальных временных затратах позволяет рекомендовать эту технологию для больших скрининговых или потоковых исследований. При наличии огромного архива гистологических блоков, оцифрованных препаратов и интеграции приложений для анализа изображений с ЛИС или МИС создает предпосылки для практически неограниченного поля деятельности исследователя морфолога или другого специалиста.

Консультативная деятельность

Уже в 1954 г. М.Ф. Глазунов в своем отчете к 30-летию Института указывал, что «за последнее десятилетие значительно возросла деятельность лаборатории по оказанию помощи врачам различных учреждений города и страны. В 1954 г. консультативно-диагностическая помощь оказывалась лечебным учреждениям 54 городов Советского Союза» [5].

С течением времени это направление деятельности лаборатории не только увеличилось, но с развитием цифровизации всей медицинской помощи, приобрело несколько направлений, которые развиваются самостоятельно, независимо друг от друга, и нарастают:

Консультации микропрепаратов пациентов, поступающих в клиники Института для верификации гистологического диагноза в случае первичной диагностики в других стационарах — классическая история всех входящих материалов для пациентов клиник Института. Подобная практика имеется во всех ведущих клиниках мира, так называемый «пересмотр» когда-то был основным источником консультационного материала, число этих консультаций, как правило, стабильно.

Консультации микропрепаратов сложных диагностических случаев, поступающих для получения «второго мнения», но не для лечения в клиниках Института — одно из направлений работы лаборатории, число исследований в рамках которого в настоящее время только возрастает.

Консультации цифровых микропрепаратов (сканов) — новое направление развития работы лаборатории. Рост его ограничен только возможностями хранения цифрового архива.

Референсный центр

Посредством «Референс-центра патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований», обеспечивающего реализацию плана мероприятий федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», свыше 8 500 пациентам из различных субъектов РФ выполнены консультации по интерпретации и описанию результатов патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических исследований злокачественных новообразований (ЗНО).

Всего за последние 5 лет работа в указанных разделах возросла от 30 000 в 2017 г. до более чем 120 000 в 2022 г., что составляет от чуть более 20 % в 2017 г. до практически половины исследований в 2022 г., что косвенным образом свидетельствует об авторитете и признании усилий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в развитии лаборатории и диагностического потенциала лаборатории (рис. 8, 9).

Подготовка кадров

С момента основания лаборатории М.Ф. Глазуновым была заложена традиция, как он пишет в своем отчете к 30-летию Института: «занятий с группами врачей, поступающими в Институт онкологии по линии Государственного института усовершенствования врачей для специализации и усовершенствования. На протяжении многих лет им читались лекции и по настоящее время проводятся практические занятия... С сентября 1953 года в лаборатории проводятся два раза в неделю конференции с привлечением врачей города и периферии» [5].

К настоящему времени в связи с бурным развитием онлайн-платформ, где Институт является активным участником разнообразных образовательных инициатив, лекции и вебинары для врачей всех специальностей, не только для морфологов, проходят регулярно: раз в месяц конференция SPOT, посвященная актуальным практическим вопросам, вебинары практически по всем разделам онкопатологии и диагностики. Эти публичные лекции достаточно популярны, не требуют личного присутствия и позволяют за короткое время погрузиться в основную проблематику обсуждаемых в вебинарах вопросов. Для тех врачей, кто хочет углубить и расширить свои представления, в лаборатории постоянно проходят очные практические школы по всем разделам онкопатологии с просмотром микропрепаратов и комментариями от ведущих специалистов лаборатории, в год такое обучение проходят 15–20 врачей из различных регионов России.

Кроме того, в лаборатории за последние 5 лет прошли обучение по специальности «патологическая анатомия» 16 врачей-ординаторов, в настоящее время обучается 7 врачей.

Научная деятельность

М.Ф. Глазунов был первым руководителем лаборатории и единственным чл.-корр. и действительным членом АМН СССР.

Еще в 1931 г. он сформулировал: «основными проблемами, разрабатываемым в отделении являются вопросы гистогенеза опухолей. Отделение, помимо разработки отдельных казуистических тем, в течение ряда лет специально занимается и будет заниматься выяснением гистогенеза следующих опухолей: 1. Саркомы; 2. Опухоли женской половой сферы; 3. Опухоли периферической нервной системы».

В 1956 г. (на 30-летие Института) М.Ф. Глазунов писал: «Научная деятельность лаборатории выражается в исследованиях, посвященных выяснению гистогенеза, патогенеза и морфологии опухолей ... ведущихся в пяти направлениях [5]:

1. Гистология, гистогенез и патогенез опухолей женских половых органов — 28 работ и одна монография. Судя по отчету, это направление было центральным многие годы. Работы коллектива лаборатории «показали высокую пластичность мюллерового эпителия и способность его в условиях опухолевых и неопухолевых пролифераций создавать структуры неотличимые от плоскоклеточных. ...процент раков, возникающих из железистого эпителия шейки матки является очень высоким (до 30–35 %).».
2. Гистогенез, патогенез и морфология опухолей желудка — 5 работ и одна монография, где показано, что полипы желудка неоднородны по своему строению и прогнозу, а гистотопографический анализ слизистой желудка и толстой кишки при раке позволяют выделять и обосновывать новые патогенетические и нозологические сущности.
3. Вирусоскопический анализ опухолей животных и человека.
4. Изучение морфологии, гистогенеза и патогенеза опухолей кожи.
5. Прочие работы.».

К следующему, 40 летнему юбилею Института, уже д-р мед. наук, проф. С.Ф. Серов, характеризуя раздел научной работы лаборатории, посвященный опухолям женских половых органов, отмечает: «Повторный просмотр собственных материалов и целый ряд новых наблюдений заставили автора (М.Ф. Глазунова) внести ряд существенных изменений и дополнений в текст ... Вопрос о гистогенезе не только редких, но и самых частых форм опухолей яичников был пе-

решен» [4]. Тем не менее фундаментальные исследования и авторитет М.Ф. Глазунова и его учеников были таковы, что на базе лаборатории решением ВОЗ был организован Международный Центр по изучению номенклатуры, классификации и гистопатологии опухолей яичников (Приказ Министра Здравоохранения СССР от 17 марта 1964 г.), кроме того, на базе лаборатории были организованы ВОЗ-сотрудничающие центры по опухолям желудочно-кишечного тракта, молочной железы и других локализаций.

Можно с уверенностью констатировать, что база, заложенная М.Ф. Глазуновым, как собственный архив лаборатории, так и сотрудники, стали залогом динамичного развития научного потенциала лаборатории. В последующие 10 лет С.Ф. Серов не только продолжил, но и во многом приумножил научные направления и разработки, озвученные М.Ф. Глазуновым.

Так, Н.М. Смирновым «в 1958 году была защищена кандидатская диссертация, посвященная морфологии доброкачественных полипов желудка, где было показано, что существует отдельная нозология гранулематозных полипов, которая отличается и по своему строению и прогнозу от аденоматозных полипов» [6]. Исследование проводилось на принципиально новом подходе к гистологическому исследованию, разработанном в лаборатории на изучении гистотопограмм, позволяющим детально изучить слизистую оболочку желудка на всем ее протяжении.

В 1960 г. И.Л. Юдковской была защищена кандидатская работа, посвященная язве желудка и раку из язвы, где было показано, что «изменения слизистой желудка при этих состояниях принципиально однотипны и находятся преимущественно в антральном отделе. Антральный гастрит при сохранности слизистой фундального отдела может считаться признаком рака желудка из язвы». Изучение гистотопографических срезов «показало необычайное разнообразие состояния слизистой желудка при раках фундального и антрального отделов... полученные данные противоречат распространенному мнению о том, что подавляющее большинство карцином желудка возникает и протекает на фоне тотального атрофического или атрофически-гиперпластического гастрита».

В 1965 г. Н.М. Смирновым по завершении плановой темы «Морфологический анализ блюдцеобразных раков желудка» было показано, что они «имеют особый пато- и морфогенез и возникают из очагов индифферентного пролиферирующего эпителия, и в их происхождении полипоз желудка никакой роли не играет».

В 1963 г. С.Ф. Серовым была проведена систематизация архива, пересмотр и изучение различных форм костных опухолей, разработана

методика электролитической декальцинации костей. Используя эту методику и усовершенствуя ее в лаборатории, начинается активное изучение и защита ряда диссертаций, посвященных различным вопросам диагностики опухолей костей и мягких тканей. Так, А.Б. Маркочев занимался остеосаркомами, Е.И. Прокофьева — параоссальными остеосаркомами [7], С.Ф. Серов — опухолями Юинга, Ю.Г. Пучков — опухолями мягких тканей миксоматоидного строения [8], В.Г. Рукавишников — опухолями мягких тканей с эпителиоподобными структурами, Н.М. Чистова — гигантоклеточными синовиальными опухолями.

Таким образом, можно сказать, что запланированные М.Ф. Глазуновым к разработке темы, озвученные им еще к 10-летию юбилею Института, были выполнены его преемниками (рис. 10).

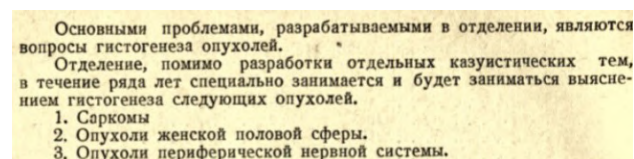


Рис. 10. Фото плана работ М.Ф. Глазунова в отчете к 10-летию юбилею Института

Вместе с тем медицина не стояла на месте, и развитие онкологии и морфологической лаборатории также не могло оставаться в рамках завещанных отцами-основателями направлений. Лаборатория стала одним из активных разработчиков совершенного нового направления работы клиник Института — дооперационной терапии, а «изучение морфологии регресса опухолей женской половой системы и других локализаций под влиянием химиолучевой терапии» становится важным разделом совместной работы лаборатории и клиник Института.

Удивительно современно звучат слова Э.Л. Нейштадта в кандидатской диссертации, защищенной в 1966 г., «Морфологические изменения рака молочной железы под влиянием предоперационной рентгенотерапии» [9] о том, что применение массивных суммарных доз рентгеновых лучей сопровождается резким угнетением иммунобиологических потенций организма, тогда как значительного усиления регресса опухолей не происходит». Удивительно здесь все: от понимания предмета исследования — патоморфологического регресса опухоли под влиянием терапевтического фактора, в отличие от современного несуществующего предмета исследования «лечебный патоморфоз», или просто «патоморфоз», которым изобилует русскоязычная литература. В наше время выглядит значимым и важным, особенно в попытках повсеместно «приладить» оценку степени

патоморфологического регресса опухоли по Г.А. Лавниковой, которая была разработана для оценки регресса плоскоклеточного рака после дооперационного облучения, применительно к оценке регресса рака молочной железы после неoadьювантной химиотерапии.

Параллельно с Э.Л. Нейштадтом, который занимался исследованием лучевых методов лечения, Л.В. Асеев совместно с д-ром. мед. наук Р.А. Мельниковым начали работу над плановой темой «Изменения злокачественных опухолей под влиянием химиотерапии», а И.А. Фрид и Г.А. Федорев — над «Наиболее рациональными схемами перфузионной и инфузионной терапии злокачественных опухолей мягких тканей и конечностей».

Л.И. Снежко выполняет «Сравнительную оценку оперативных и комбинированных методов лечения рака толстой и прямой кишки», а Н.М. Ананьина — «О морфологических критериях злокачественности опухолей щитовидной железы».

Под руководством С.Ф. Серова выполнено значительное число серьезных научных работ, посвященных различным разделам онкоморфологии, в т. ч. более 20 кандидатских и докторских диссертаций. В 1980 г. С.Ф. Серов был вынужден уехать в Казахстан, где до пенсии работал в институте кардиологии. Умер С.Ф. Серов 30.06.2002 г. на 85 году жизни.

С 1982 по 2002 гг. руководство лабораторией возглавил д-р мед. наук, проф. К.М. Пожариский. Научная деятельность К.М. Пожариского в основном была сосредоточена на морфологии и морфогенезе экспериментальных опухолей, иммуногистохимическом изучении гистогенеза новообразований и прогностических и предсказательных маркеров, а также выявлении молекулярных мишеней для таргетной терапии онкологических больных.

С помощью метода тимидиновой гистоавторадиографии им была изучена кинетика популяций энтероцитов как в нормальных условиях, так и при опухолевом росте, а также роли стволовых клеток кишечного эпителия в качестве акцепторов канцерогенных воздействий. К.М. Пожариский первым в нашей стране провел онкологические эксперименты на безмикробных животных и доказал значение кишечной микробной флоры в реализации канцерогенного эффекта бластоогенного вещества. К.М. Пожариский провел большую серию работ по морфогенезу опухолей толстой кишки как в эксперименте, так и у человека, и пришел к выводу, что большинство из них возникает *de novo*, минуя стадию так называемых предраковых изменений.

Такого рода исследования способствовали успехи в моделировании разнообразных ново-

образований с использованием канцерогенных веществ со строго ткане- и органоспецифическим действием, приводящим к возникновению опухолей с очень высокой частотой (близкой к 100 %), четкой локализацией и синхронным их появлением, что удовлетворяло принципам морфогенетических исследований, основным из которых является взятие материала для морфологического исследования в строго хронологической последовательности после начала действия канцерогена.

На этих методических основах в лаборатории был изучен морфогенез экспериментальной злокачественной фиброзной гистиоцитомы (А.Ю. Никитин [10]) и гемангиоэндотелиомы (А.Ш. Кыштообаева [11]). Изучение гистогенеза злокачественной фиброзной гистиоцитомы показало, что это новообразование представляет собой низкодифференцированную саркому фибробластической природы, а проявление ими гистиоцитарных свойств является выражением элементарных клеточных функций (пиноцитоз, появление псевдоподий и др.).

Вместе с зарубежными исследователями было проведено экспериментальное молекулярно-генетическое изучение злокачественной опухоли TRITON, которое обнаружило способность опухолевых шванновских клеток к миогенной дифференцировке. Такая трактовка тканевой природы этой опухоли цитируется в широко известном многотомном атласе морфологии опухолей, издаваемом Американским институтом патологии вооруженных сил (AFIP).

К концу 1990-х гг. лаборатория полностью меняет направление развития. Во многом это обусловлено изменением роли морфолога в онкологии и требованиям, предъявляемым к морфологу со стороны клиницистов. Основным направлением работы К.М. Пожариского становятся не фундаментальные вопросы гистогенеза опухолей, а разработка прикладных вопросов иммуногистохимического определения прогностических и предсказательных показателей при раке молочной железы, тела и шейки матки, печени и др. Под его руководством и при его непосредственном участии проведено изучение роли различных иммуногистохимических маркеров (онкогенов и генов-супрессоров, показателей пролиферации, рецепторов половых гормонов, метаболических факторов, выраженности ангиогенеза и др.) в качестве прогностических и предсказательных показателей при различных онкологических заболеваниях.

В 2002 г. лабораторию возглавил д-р мед. наук, проф. Д.Е. Мацко, который благодаря своим широким связям и дипломатическому таланту, сумел наладить широкое комплексирование

как внутри Института (прежде всего с лабораторией молекулярной генетики — зав. проф. Е.Н. Имянитов), так и внутри города (с нейрохирургическим институтом им. А.Л. Поленова, выходцем из которого Д.Е. Мацко и являлся), а также с зарубежными коллегами (Чехия, США, Канада), что позволило интенсифицировать и расширить исследовательские проекты. За время руководства лабораторией Д.Е. Мацко было издано свыше 130 научных работ, среди которых 5 монографий, защищены 3 докторские диссертации и 9 кандидатских [3].

В 2010 г. ст. науч. сотр. К.В. Шелеховой была защищена докторская диссертация, посвящённая проблемам гистогенеза и дифференциальной диагностики опухолей с периневральной дифференцировкой. По ее результатам был разработан дифференциально-диагностический алгоритм для диагностики различных опухолей из оболочек периферических нервов, в т. ч. с признаками периневральной дифференцировки, и была предложена оригинальная классификация опухолей с периневральной дифференцировкой, которая отражает гистологическое многообразие спектра этих новообразований, определяет их биологическое поведение и раскрывает групповое и вариантное значение возможных направлений дифференцировки опухолевых клеток [12].

В 2015 г. лаборатория впервые с 1928 г. перестала быть самостоятельным подразделением Института и вошла в состав научного отдела, возглавляемого чл.-корр. РАН, д-ром мед. наук, проф. Е.Н. Имянитовым. Научный отдел биологии опухолевого роста исследует различные аспекты опухолевого роста и факторы, влияющие на ускорение и замедление роста ЗНО, а также их метастазирование. В состав отдела входят: научная лаборатория молекулярной онкологии (зав. Имянитов Евгений Наумович, врач-генетик, д-р. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН); научная лаборатория субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии (зав. Малек Анастасия Валерьевна, врач-онколог, д-р мед. наук); научная лаборатория морфологии опухолей (зав. Артемьева Анна Сергеевна, врач-патоморфолог, доц., канд. мед. наук).

В лаборатории патоморфологии активно продолжается работа по подготовке высококвалифицированных научных и врачебных кадров.

В 2015 г. зав. отделением патоморфологии А.С. Артемьевой была защищена кандидатская диссертация, посвященная улучшению качества диагностики В-клеточных лимфом средостения из крупных клеток. В результате проведенного исследования была выделена новая нозологическая форма — медиастинальная лимфома серой зоны, описаны варианты этого заболевания, алгоритм дифференциальной диагностики

и возможные схемы химиотерапии, которые позволяют добиться хороших непосредственных и долгосрочных результатов лечения [13].

В 2019 г. ст. науч. сотр. А.О. Иванцовым была защищена докторская диссертация, посвящённая крайне актуальной проблеме — патологической анатомии наследственных опухолевых синдромов (BRCA1-ассоциированных опухолей) и изучению морфологических аспектов лекарственной резистентности BRCA1-ассоциированных опухолей. В работе было показано, что неоадъювантная химиотерапия в группе BRCA1-ассоциированных карцином яичника сопровождается значительно более высокой частотой умеренных и выраженных патологических ответов первичной опухоли по сравнению с ненаследственными опухолями, продемонстрировано, что показатели продолжительности бесплатинового интервала BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неоадъювантной химиотерапии существенно выше, чем в спорадических опухолях, и что неоадъювантная химиотерапия рака яичника зачастую сопровождается восстановлением функции гена BRCA1 [14].

В 2020 г. асп. лаборатории В.О. Смирновой была защищена кандидатская диссертация, посвященная теме смены фенотипа рака молочной железы после проведения неоадъювантной химиотерапии в остаточной опухоли и регионарном метастазе по сравнению с биопсией, проведенной до начала терапии. Это исследование показало необходимость ре-тестирования биомаркеров в образцах резидуальной опухоли и аксиллярных метастазов после проведения дооперационной терапии в связи с возможной сменой фенотипа опухоли и необходимостью изменения подходов при назначении адъювантной терапии [15].

В 2021 г. асп. лаборатории В.А. Кушнарёвым была защищена кандидатская диссертация, посвященная исследованию воспроизводимости ИГХ маркеров, где математически были рассчитаны и показаны границы высокой воспроизводимости биомаркеров, определяемых в рутинном ИГХ исследовании при раке молочной железы, и доказано, что в пределах «серой зоны», границы которой составляют 5–30 % для всех ядерных маркеров (Ki67, ER, PgR), определение индекса предпочтительнее осуществлять с помощью алгоритмов цифрового анализа изображений. При этом, что визуальная оценка, в частности индекса Ki67, врачом-морфологом может существенно изменить назначение адъювантной терапии [16].

Сегодня лабораторией патоморфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России под руководством зав. А.С. Артемьевой продолжается комплексная и систематическая работа, направленная на:

– выполнение патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований с целью верификации диагноза и индивидуализации стратегии и тактики лечения больных различными ЗНО;

– формирование и представление экспертных врачебных заключений по результатам патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований;

– оказание методической помощи медицинским организациям различных субъектов РФ по вопросам проведения патоморфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики ЗНО;

– анализ типичных ошибок патоморфологической и иммуногистохимической диагностики консультируемых медицинских организаций с последующим проведением обучающих мероприятий с учетом выявленных недостатков;

– проведение образовательных мероприятий с целью подготовки высококвалифицированных кадров патологоанатомических отделений.

Заключение

В заключение хотелось бы процитировать слова, сказанные на 10-летний юбилей Института, которые не потеряли своей актуальности и сегодня: «Институт не замкнулся в рамки узкого научно-исследовательского учреждения и не впал в другую крайность — превращения в лечебно-практическую единицу здравоохранения. Он стал крупным организационным центром противораковой борьбы и школой для подготовки высококвалифицированных специалистов». Эти слова в полной мере относятся и к лаборатории патологической анатомии.

Огромный архив гистологических образцов опухолей, современные гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические возможности объединенной патологоанатомической лаборатории и лаборатории генетики создают предпосылки для продуктивной методической, педагогической и научной работы на уровне мировых онкологических центров, каким ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России являлся и является.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пять лет деятельности онкологического института Ленинградского отдела здравоохранения 1926-1931: установка по важнейшим отделам онкологии. Под ред. Н.Н. Петрова, А.О. Верещинского, Н. Н. Никольского, С.А. Холдина, А.П. Шанина. Ленинград: Ленинградское медицинское издательство. 1932:96 [Five years of activity of the Cancer Institute of the Leningrad Health Department 1926-1931: Setting for the most important departments of oncology. NN Petrov, AO Vereshchinsky, NN Nikolsky, SA Holdina, AP Shanin, eds. Leningrad: Leningrad Medical Publishing House. 1932:96 (In Russ.)].
2. Десять лет деятельности Ленинградского онкологического института: 1926-1936: итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы: [сборник статей]. Под ред. заслуж. деятеля науки проф. Н. Н. Петрова и доц. С.А. Холдина. Ленинград: Медгиз, Ленинградское отделение. 1938:465 [Ten years of activity of the Leningrad Institute of Oncology: 1926-1936: Results of clinical, research and organizational work: [collection of articles]. Prof. NN Petrov, honored worker of science, and Assoc. Prof. SA Kholdin. Leningrad: Medgiz, Leningrad Branch. 1938:465 (In Russ.)].
3. НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения: [сборник]. Под ред. О. Островской. Санкт-Петербург: Ладога. 2012:348 [NN Petrov Research Institute of Oncology: 85 years in the service of health care: [collection]. O Ostrovskoy, ed. St. Petersburg: Ladoga. 2012:348 (In Russ.)].
4. Сорок лет деятельности Ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР: 1926-1966: итоги научно-исследовательской, клинико-лечебной и организационной работы. Под ред. И.А. Ракова. Ленинград: Медицина, Ленинградское отделение. 1966:295 [Forty years of activity of the Leningrad Institute of Oncology of the Ministry of Health of the USSR: 1926-1966: Results of research, clinical, medical and organizational work. IA Rakova, ed. Leningrad: Medicine, Leningrad branch. 1966:295 (In Russ.)].
5. Тридцать лет деятельности Института онкологии Академии медицинских наук СССР: 1926-1956: итоги клинико-лечебной, научно-исследовательской и организационной работы. Под ред. А. И. Сереброва, С.А. Холдина, А.В. Чаклина. Ленинград: Академия Медицинских наук СССР. Институт онкологии. 1956:248 [Thirty years of activity of the Institute of Oncology of the USSR Academy of Medical Sciences: 1926-1956: Results of clinical, medical, research and organizational work. AI Serebrova, SA Holdina, AV Chaklin, eds. Leningrad: Academy of Medical Sciences of the USSR. Institute of Oncology. 1956:248 (In Russ.)].
6. Смирнов Н.М. Морфология доброкачественных полипов желудка и состояние слизистой при них: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1958 [Smirnov NM. Morphology of benign gastric polyps and the state of the mucosa with them. PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1958 (In Russ.)].
7. Маркочев А.Б. Некоторые вопросы морфологической и дифференциальной диагностики остеосарком: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1969 [Markochev AB. Some issues of morphological and differential diagnostics of osteosarcomas. PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1969 (In Russ.)].

8. Пучков Ю.Г. К вопросу о миксомах и миксоидных липосаркомах мягких тканей: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1964 [Puchkov YuG. On the issue of myxomas and myxoid liposarcomas of soft tissues. PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1964 (In Russ.)].
9. Нейштадт Э.Л. Морфологические изменения рака молочной железы под влиянием предоперационной рентгенотерапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1966 [Neishtadt EL. Morphological changes in breast cancer under the influence of preoperative radiotherapy. PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1966 (In Russ.)].
10. Никитин А.Ю. Изучение гистогенеза и морфогенеза злокачественной фиброзной гистиоцитомы (экспериментальное и клиническое исследование): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1988 [Nikitin AYU. Study of histogenesis and morphogenesis of malignant fibrous histiocytoma (experimental and clinical study). PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1988 (In Russ.)].
11. Кыштобаева А.Ш. Изучение гистогенеза и морфогенеза злокачественных сосудистых опухолей (клиническое и экспериментально-морфологическое исследование): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кыштобаева А.Ш. – Ленинград. 1990 [Kyshtobaeva ASH. The study of histogenesis and morphogenesis of malignant vascular tumors (clinical and experimental morphological study). PhD (Med.) [dissertation abstract]. Leningrad. 1990 (In Russ.)].
12. Шелехова К.В. Опухоли с периневральной дифференцировкой: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктор медицинских наук. Санкт-Петербург. 2010 [Shelekhova KV. Tumors with perineural differentiation. PhD (Med.) [dissertation abstract]. St Petersburg. 2010 (In Russ.)].
13. Артемьева А.С. Дифференциальная диагностика в-клеточных лимфом средостения из крупных клеток: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2015 [Artemyeva AS. Differential diagnosis of large B cell lymphomas of the mediastinum. PhD (Med.) [dissertation abstract]. St Petersburg. 2015 (In Russ.)].
14. Иванцов А.О. Клинические и морфологические особенности bcr1-ассоциированных опухолей человека: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. 2019 [Ivantsov AO. Clinical and morphological features of bcr1-associated human tumors. PhD (Med.) [dissertation abstract]. St Petersburg. 2019 (In Russ.)].
15. Смирнова В.О. Динамика морфологических изменений, клеточной плотности, гормоно-рецепторного статуса, экспрессии HER2 и пролиферативного индекса карцином молочной железы при проведении неoadъювантной (предоперационной) системной терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2020 [Smirnova VO. Dynamics of morphological changes, cell density, hormone-receptor status, HER2 expression and proliferative index of breast carcinomas during neoadjuvant (preoperative) systemic therapy. PhD (Med.) [dissertation abstract]. St Petersburg. 2020 (In Russ.)].
16. Кушнарев В.А. Исследование воспроизводимости оценки рецепторов стероидных гормонов и индекса Ki-67 в инвазивных карциномах молочной железы и ее клиническое значение: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2021 [Kushnarev VA. Study of the reproducibility of the assessment of steroid hormone receptors and the Ki-67 index in invasive breast carcinomas and its clinical significance. PhD (Med.) [dissertation abstract]. St Petersburg. 2021 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 29.06.2023

Прошла рецензирование 22.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Кудайбергенова Асель Галимовна / Kudaibergenova Asel Galimovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

Иванцов Александр Олегович / Ivantsov Alexandr Olegovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>, SPIN-код 8347-0332.

Вон Юлия Дюсековна / Von Yulia Dyusekova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5161-5940>, SPIN-код 8621-1112.

Артемьева Екатерина Сергеевна / Artemyeva Ekaterina Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2713-1620>.

Артемьева Анна Сергеевна / Artemyeva Anna Sergeevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код 5760-5463.



Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, А.Г. Голубев

Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману

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

L.M. Bershtein, E.V. Tsyrlina, A.G. Golubev

Development of Oncoendocrinology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to V.M. Dilman

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

В обзоре представлена история развития онкоэндокринологии в стенах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Рассмотрены основные идеи Владимира Михайловича Дильмана — элевационный механизм старения, повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к гомеостатическому торможению как главного механизма онтогенеза и возникновения возрастной патологии, включая злокачественные опухоли. Показано, что выдвинутые в 70-х гг. прошлого века В.М. Дильманом такие идеи, как гиперэстрогения в предклимактерическом периоде, гипердаптоз и метаболический синдром нашли и продолжают находить подтверждение в последующих исследованиях. Приведены работы, выполнявшиеся под руководством В.М. Дильмана, по созданию (анагормоны) и использованию (бигуаниды) средств воздействия на закономерно возникающие в процессе старения гормональные и метаболические сдвиги с целью профилактики появления патологических сдвигов во всех основных гомеостатических системах организма в процессе старения. Приводятся данные, что и после ухода В.М. Дильмана, возглавивший лабораторию, Л.М. Берштейн внес существенный вклад в развитие онкоэндокринологии, доказав, что эстрогены и глюкоза, помимо своего гормонального эффекта, могут проявлять и генотоксическое действие.

Ключевые слова: онкоэндокринология; гормональный канцерогенез; профилактика развития возрастной патологии

Для цитирования: Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Голубев А.Г. Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1115–1126. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1115-1126

✉ Контакты: Цырлина Евгения Владимировна, evg.tsyrlina@gmail.com

История создания лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России связана с именем Владимира Михайловича Дильмана. В 1958 г. в Ленинградский Институт онкологии АМН СССР в лабораторию профессора Н.В. Лазарева на должность ст. науч. сотр. был принят 33-летний канд. мед. наук Владимир Михайлович Дильман — последователь выдающегося Г.Ф. Ланга. Выделение эндокринологии в от-

The review outlines the history of the development of oncoendocrinology at N.N. Petrov NMRC of Oncology. It discusses the fundamental ideas of Vladimir Mikhailovich Dilman, including the elevation mechanism of aging, increased sensitivity threshold of the hypothalamic-pituitary system to homeostatic inhibition as the main mechanism of ontogenesis and the development of age-related pathologies, including malignant tumors. Ongoing research upholds V.M. Dilman's 1970s ideas, which encompass hyperestrogenia in the premenopausal period, hyperadaptosis, and metabolic syndrome. The article also presents the work conducted under the guidance of V.M. Dilman on the development of anahormones and the use of biguanides to influence the hormonally and metabolically driven shifts that inevitably occur during aging. The aim is to prevent the emergence of pathological changes in all major homeostatic systems of the body during the aging process. Furthermore, it provides data indicating that even after V.M. Dilman's departure, L.M. Bershtein, who took over the laboratory, made a significant contribution to the development of oncoendocrinology by demonstrating that estrogens and glucose, in addition to their hormonal effects, can also exert genotoxic effects.

Keywords: oncoendocrinology; hormonal carcinogenesis; prevention of age-related pathology

For citation: Bershtein LM, Tsyrlina EV, Golubev AG. Development of oncoendocrinology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to V.M. Dilman. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(6):1115–1126 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1115-1126

дельную область медицины произошло в конце XIX – начале XX вв. Школа Г.Ф. Ланга в качестве одного из своих ответвлений сформировала эндокринологическое направление, которое достаточно долго курировал академик В.Г. Баранов, бывший руководителем кандидатской диссертации Владимира Михайловича. Эта диссертация 1955 г., озаглавленная «Материалы о происхождении климакса и роли возрастной перестройки в нарастании артериального давле-

ния, холестерина крови и веса тела», по своему названию, скорее, напоминала прикладное, чем теоретическое, исследование. Тем не менее она заложила начало той концепции, которую Владимир Михайлович разрабатывал на протяжении всей жизни. В более кратком и, в то же время в более определенном и четком, виде основные его идеи того времени были изложены в работе «О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров» (Труды Института физиологии им. акад. И.П. Павлова, 1958.7:326).

В Институте онкологии Владимир Михайлович приступил к налаживанию биологических и биохимических методов определения гормонов, которые в тот момент были достаточно сложными и трудоемкими. Если считать, что понятие «гормон» было введено в 1905 г., а выделение, описание и изучение гормонов началось в 20-х гг. XX в., Владимир Михайлович Дильман, родившийся в 1925 г. и начавший свою научную деятельность в 1949 г., должен быть отнесен к плеяде первых крупных ученых эндокринологов, которые создавали представление об эндокринологии как о науке. Причем, несмотря на то, что В.М. Дильман закончил ординатуру в ИЛМИ им И.П. Павлова на кафедре факультетской терапии, он начал свою деятельность в Институте онкологии наряду с консультативной клинической работой, с экспериментальных исследований, позволивших ему вести работы по изучению роли гормонов в онтогенезе и канцерогенезе.

Работы, которые выполнялись сначала в группе, руководимой В.М. Дильманом, а с переездом Института онкологии в 1965 г. в пос. Песочный, в организованной там лаборатории эндокринологии под его руководством, явились продолжением изучения возрастных изменений метаболических и гормональных параметров и связи этих изменений с формированием возрастной патологии, включая развитие злокачественных опухолей. Среди первых, а, скорее, и самым первым, Владимир Михайлович предсказал то, что стало краеугольным камнем современных теорий происхождения многих хронических возраст-ассоциированных заболеваний, подчеркнув инспирирующую роль повышения гипоталамического порога чувствительности к ингибирующему действию периферических гормонов в возникновении упомянутых болезней, т. е., по сути, о значимости нарастания резистентности «центров» к влиянию этих гормонов по мере старения. Отталкиваясь от исходных теоретических построений и продолжая совершенствовать их в дальнейшем, В.М. Дильман вошел в науку как автор онтогенетической модели развития и старения. Он сформулировал закон отклонения

гомеостаза, в соответствии с которым происходит трансформация программы развития организма в механизм «главных» болезней человека, и разработал представления о синдроме канкрофилии (механизме предрасположенности к возникновению злокачественных опухолей).

Несомненной заслугой В.М. Дильмана является сформулированный им элевационный механизм развития и старения и выделение в качестве главного звена этого механизма повышение гипоталамического порога к гомеостатическому торможению. Повышение порога к гомеостатическому торможению было выявлено во всех основных гомеостатических системах, что создавало в конечном итоге условия для развития основных неинфекционных болезней человека. Эти идеи, которые В.М. Дильман развивал на протяжении всей жизни, были изложены в ряде монографий [1, 2, 3, 4].

Отталкиваясь от исходных теоретических построений и продолжая совершенствовать их в дальнейшем, В.М. Дильман вошел в науку как автор онтогенетической модели развития и старения. Он сформулировал закон отклонения гомеостаза, в соответствии с которым происходит трансформация программы развития организма в механизм «главных» болезней человека, и разработал представления о синдроме канкрофилии (механизме предрасположенности к возникновению злокачественных опухолей). Надо отметить, что В.М. Дильман был одним из первых, кто описывал роль возраста и происходящих в онтогенезе гормональных изменений, в частности, в регуляторных сигналах гипоталамо-гипофизарной системы, в развитии основных неинфекционных болезней человека.

Главной особенностью этих заболеваний, к которым относятся злокачественные опухоли гормонозависимых органов, атеросклероз и связанная с ним сердечно-сосудистая патология, а также сахарный диабет 2 типа, является их развитие в процессе старения организма на фоне закономерно возникающих возрастных изменений в уровне, характере секреции гормонов и особенностей их рецепции. Определив гипоталамо-гипофизарные структуры как одно из основных звеньев, обеспечивающих интегральную регуляцию различных гомеостатических систем организма, Владимир Михайлович одним из первых предсказал то, что стало краеугольным камнем современных теорий происхождения многих хронических возраст-ассоциированных заболеваний, подчеркнув инспирирующую роль повышения гипоталамического порога чувствительности к ингибирующему действию периферических гормонов в возникновении упомянутых болезней, т. е., по сути, о значимости нарастания

резистентности «центров» к влиянию этих гормонов по мере старения [5].

Одним из основных направлений, над которым работали В.М. Дильман и его сотрудники, было изучение механизма возрастных изменений в системе репродуктивного гомеостата и создание модели развития климакса [1].

Показав, что развитие с возрастом репродуктивной системы может происходить только в условиях постоянного повышения порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами, В.М. Дильман доказывал, что механизм климакса является продолжением механизма, который включает репродуктивную функцию. Постепенное повышение с возрастом порога чувствительности гипоталамуса к торможению и возникающее при этом увеличение продукции гонадотропинов сначала приводит к стимуляции яичников и становлению циклического функционирования репродуктивного гомеостата, а в дальнейшем этот же механизм лежит в основе нарушения в системе положительной обратной связи, появления ановуляторных циклов и затем полного выключения функции яичников.

В настоящее время не возникает сомнений в ведущей роли гипоталамуса в механизме включения репродуктивной функции [6], однако в отношении «выключения» репродуктивной функции единого мнения не существует. Вместе с тем накоплено достаточно данных, подтверждающих выдвинутую В.М. Дильманом гипотезу о первичности изменений гипоталамической регуляции репродуктивной функции в механизме ее выключения. Так, были подтверждены данные о постепенном увеличении с возрастом уровня гонадотропинов в крови у женщин. Основную причину этого увеличения В.М. Дильман усматривал в постепенном повышении порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами. Эта точка зрения В.М. Дильмана получила подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 8, 9, 10, 11]. В одной из более поздних работ [12] показано, что нарушение механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и эстрадиолом способствует становлению менструального цикла и затем прогрессированию репродуктивного старения независимо от недостаточности функции яичников. Если В.М. Дильман сформулировал свою точку зрения во многом гипотетически, то сегодня описана роль в процессе эволюционного механизма находящихся в гипоталамусе рецепторов эстрадиола (RE1). В работе Klein и соавт. [11] с участием 12 молодых (20–24 лет) и 18 женщин среднего возраста (40–45 лет), показано, что женщины среднего возраста имели значительно

более высокие уровни ФСГ, несмотря на отсутствие снижения уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина В. Это привело к укорочению фолликулярных стадий менструального цикла и ускорению развития и истощения фолликулов. Эти данные не только указывают на то, что нейроэндокринная дисфункция у репродуктивно стареющих женщин развивается независимо от явной дисфункции яичников, но и на то, что нейроэндокринная дисфункция может увеличивать скорость истощения фолликулов яичников. Повышение уровня эстрадиола в поздней лютеиновой и ранней фолликулярной фазах, сопровождающееся более низким уровнем прогестерона при персистирующих фолликулах, имело место не только в группе женщин молодого (18–35 лет), но и старшего (45–55 лет) возраста [13]. Отмеченное с возрастом [14] у женщин в лютеиновую фазу цикла повышение уровня эстрадиола и снижение уровня прогестерона и ингибина В могут быть ответственны за гиперплазию эндометрия. В обзоре JC Prior [15] повышение уровня эстрадиола в перименопаузе и снижение ингибина В связывают с повышением ФСГ в фолликулярной фазе, что приводит в результате к «эндогенной гиперстимуляции яичников». Положительная обратная связь эстрадиола с ЛГ также нарушается, пики ЛГ в середине цикла имеют низкочастотный характер и реже встречаются высокоамплитудные импульсы ЛГ. Одновременно в тканях может повышаться уровень рецепторов эстрадиола [16].

Ускоренное истощение фолликулов яичников является отличительной чертой репродуктивного старения человека, однако исследования на приматах и неприматах подтверждают независимую роль гипоталамо-гипофизарной системы в инициации репродуктивного старения. Понимание дифференциальной роли яичников и гипоталамо-гипофизарной системы в переходе к менопаузе может обеспечить основу для разработки вмешательств, которые задерживают рост заболеваемости, связанный с менопаузой, и, таким образом, улучшают общее качество жизни стареющих женщин [17].

Опираясь на работы В.М. Дильмана, показатель гонадотропной активности (уровень концентрации ФСГ) у пациенток позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла рассматривается его учениками как критерий для выбора адекватной гормонотерапии климактерических кровотечений [18].

Возможно нужно упомянуть неклассические фенолстероиды, исследование которых было налажено в лаборатории эндокринологии (А.Л. Ремезов, М.В. Павлова, Л.М. Берштейн) и позволила на первых этапах поиска примеров повышенной продукции эстрогенных гормонов определить ка-

качественные различия в их составе на фоне возрастной патологии. В.М. Дильман считал, что для механизма климакса характерно повышение гипоталамо-гипофизарной активности с последующим качественным изменением деятельности яичников, характеризующимся увеличением секреции фенолстероидов, которые были обозначены как «неклассические эстрогены». Подобные особенности в отношении деятельности яичников были отмечены у больных раком молочной железы (В.М. Дильман и М.В. Павлова, 1963) и раком тела матки (Л.М. Берштейн). В работе, которая по предложению В.М. Дильмана выполнялась Е.В. Цырлиной в лаборатории эндокринологии Парижского медицинского факультета (руководитель М.Ф. Жайе), также было показано наличие неклассических эстрогенов у пациентов с опухолями молочной железы с использованием для их определения метода газовой хроматографии.

Данные, полученные в отношении особенностей секреции с возрастом уровня половых гормонов, которые могут играть стимулирующую роль в соответствующих тканях мишенях и тем самым влиять на развитие рака молочной железы (РМЖ), эндометрия у женщин и рака простаты у мужчин [5], стало тематикой многих исследовательских работ, проводимых в лаборатории. Особенно большое значение повышение активности эстрогенных гормонов в предклимактерическом периоде имело, а скорее, и продолжает иметь, в плане изучения роли гормонов в процессах канцерогенеза и, в первую очередь, в развитии опухолей репродуктивных органов — РМЖ и рака тела матки (РТМ), в отношении которых продолжается получение новых доказательств [19, 20]. В монографии «Четыре модели медицины» [5] В.М. Дильман подчеркивает, что, наряду с прямым повреждающим действием различных физических и химических агентов, приводящих к генотоксическим повреждениям и трансформации клетки в опухолевую, важна также роль условий, способствующих процессам канцерогенеза. Среди этих условий он выделяет факторы, которые могут увеличивать пул делящихся клеток, что повышает вероятность генетических повреждений. В отношении репродуктивного гомеостата и его роли в генезе РТМ подчеркиваются такие факторы, которые связывали с повышением гипоталамического порога как предшествующие нарушения менструального цикла, позднее наступление менопаузы, нарушения в системе адаптационного гомеостата и высокая частота присутствия метаболического синдрома [4]. Проблемы гормонального канцерогенеза стали тематикой многих исследовательских работ, проводимых в лаборатории. В частности, при активном участии сотрудников

лаборатории (Л.М. Берштейн) разрабатывалось представление о 2 типах РТМ в зависимости от выраженности обнаруживаемых гормональных и метаболических сдвигов. Особенно выраженная связь с возрастом прослеживается при I типе [4, 19, 20], который наблюдается у 60–70 % больных и при котором помимо гиперэстрогении выявляются такие присущие пожилому возрасту нарушения как ожирение (жировая ткань является источником эстрогенных гормонов), сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь. Однако ряд более поздних исследований показали, что и при II типе рака эндометрия (РЭ), который характеризуется более агрессивным течением, также имеется связь с ожирением и диабетом [21, 22]. Роль ожирения в генезе повышения уровня эстрогенов в менопаузе описана в работе А.Т. Стефанска и соавт., которые показали, что при избыточном весе тела уровень эстрогенов в пременопаузе увеличивается. С ожирением связывают 57 % от всех случаев РЭ, зарегистрированных в США [23].

Роль ожирения в достаточно значимой продукции эстрогенов получила дополнительное доказательство в работе, в которой было показано, что уровень ФСГ тесно связан с резистентностью к инсулину, преддиабетом и диабетом у женщин в постменопаузе с нормальным или нарушенным уровнем глюкозы натощак. Снижение ФСГ в данном случае зависело от продукции эстрадиола и достоверно коррелировало с весом и индексом массы тела (ИМТ) [23, 24]. Как уже говорилось выше, канцерогенный эффект эстрогенов связывают с их способностью увеличивать пул делящихся клеток, но доказано, что при определенных условиях эстрогены могут оказывать и генетическое действие [20]. Может рассматриваться и такой феномен как относительная гиперэстрогения. Повышение ФСГ на фоне сниженной продукции ингибина В при одновременном нарушении овуляторного пика ЛГ по механизму положительной обратной связи, ведет к уменьшению продукции прогестерона и, как следствие, к относительному увеличению содержания в организме эстрогенных гормонов. Важно, что высказанная В.М. Дильманом идея о нарушении регуляторных взаимоотношений в период пременопаузы способствует абсолютному и относительному повышению уровня эстрадиола, нашла подтверждение и в более поздних работах [16].

Большое значение в работах лаборатории придавалось системе адаптационного гомеостата. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система включает в себя паравентрикулярное ядро гипоталамуса, в котором происходит секреция кортико-рилизинг гормона (КРГ) и аргинин вазопрессина, гипофиза, реагирующего на эти гормо-

ны и вырабатывающего адренотропный гормон (АКТГ), который стимулирует выработку стероидов в коре надпочечника. Известно, что регуляция секреции АКТГ осуществляется по различным механизмам, среди которых могут быть выделены базальная продукция гормона, циркадный ритм его выделения и секреция АКТГ при стрессе. В отношении возрастных изменений секреции АКТГ в лаборатории было показано снижение чувствительности базальной секреции АКТГ к торможению дексаметазоном в эксперименте (М.Н. Остроумова) и на людях разного возраста при использовании «длинного» дексаметазонового теста (Е.В. Цырлина). Была проведена большая работа по выявлению связи индивидуальных различий в чувствительности к дексаметазону и показателями, характеризующими течение опухолевого процесса [25]. В результате был сделан вывод, что резистентность к ингибирующему действию дексаметазона положительно коррелировала с распространенностью опухолевого процесса и частотой тяжелых послеоперационных осложнений.

Кроме того, было показано, что существует в этой гомеостатической системе еще один вид нарушений — избыточная продукция гормонов надпочечников на стрессорную ситуацию у пациентов с возрастной патологией. В.М. Дильман пришел к выводу, что возрастные изменения в адаптационном гомеостате формируют еще один вид патологии — «гиперадаптоз». Специфическим признаком гиперадаптоза является избыточная продукция надпочечниковых гормонов в ответ на стресс. Выявилось, что в снижении эффективности механизма саморегуляции имеет значение повышение влияния норадреналина на альфа-адренорецепторы, а также снижение уровня или функциональной активности дофамина и серотонина в нейроэндокринных структурах мозга. В результате применение бензодиазепиновых транквилизаторов, альфа-адреноблокаторов, а также антидепрессанта миансерина у пациентов с опухолями ободочной и прямой кишки улучшало результаты дексаметазонового теста и снижало частоту послеоперационных осложнений [26].

Высказанные В.М. Дильманом идеи, а также результаты экспериментальных и клинических исследований, полученные в лаборатории эндокринологии, находят подтверждение и в современных представлениях об особенностях регуляторных взаимоотношений в системе адаптационного гомеостата. В частности, показано, что стрессорная реакция ГГА системы определяется в т. ч. и вазопрессинном, который имеет значение для секреции АКТГ в стрессовой ситуации, поскольку непосредственно воздействует на V1B-рецепторы гипофиза и синергично уси-

ливает эффекты гипоталамического кортикотропин-рилизинг гормона [27].

Важные результаты получены также в отношении роли длительного стресса. Как уже говорилось, нарушение регуляции в гипоталамо-адреналовой системе может идти несколькими путями. Один из таких путей — длительное повышение уровня гормонов надпочечников при хроническом стрессе, которое приводит к снижению чувствительности центров к действию глюкокортикоидов и создает длительное повышение уровня гормонов надпочечников, что может лежать в основе развития таких заболеваний как депрессия, патология сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь, метаболические нарушения, сахарный диабет и снижение иммунитета [28]. Кроме того, в результате снижения чувствительности рецепторов к периферическим сигналам нарушается циркадный ритм в продукции центральных и периферических гормонов. Считается, что длительное воздействие повышенного уровня глюкокортикоидных гормонов на различные органы и системы приводит к развитию гормональных и метаболических возрастных изменений. Таким образом, как и считал В.М. Дильман, выдвигая идею гиперадаптоза, что согласуется со взглядами других авторов [29, 30], сдвиги в состоянии адаптационного гомеостата в процессе старения возникают под влиянием хронического стресса, приводящего к нарушениям в выработке гипоталамических, гипофизарных и надпочечниковых гормонов. Реализация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции является одним из ключевых механизмов программы онтогенеза.

Одним из главных направлений работ, проводимых в лаборатории под руководством В.М. Дильмана, было изучение роли комплексных изменений метаболизма в процессе старения и в развитии основных неинфекционных болезней человека. Эта проблема разрабатывалась В.М. Дильманом, начиная с конца 50-х гг. прошлого века, и только в 1981 г. М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили случаи сочетания различных метаболических нарушений обозначить термином «метаболический синдром». В 1988 г. G. Reaven сочетание резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца предложил назвать «синдромом X», представляя его как комплекс симптомов, сочетание которых (инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, висцеральное ожирение) формирует кардиоваскулярный риск, где повреждающее действие каждого из факторов взаимно усугубляется. Такая математическая комбинация обрекает врача на дискретное действие относительно каждого отклю-

нения, что можно назвать «лечением анализов». Согласно концепции В.М. Дильмана нарушение системного контроля гомеостаза, т. е. метаболический синдром, является следствием повышения активности гипоталамического порога к тормозящему действию периферических сигналов, что с точки зрения системной биологии выглядит более логичным объяснением патогенеза «нормальной болезни» (термин, предложенный В.М. Дильманом для обозначения болезней, закономерно возникающих в процессе старения). Приоритетная роль В.М. Дильмана в создании понятия о метаболическом синдроме принята многими исследователями и, в частности, подчеркнута и в недавней работе Ю.Ш. Халимова и соавт. [30].

На основании представлений о едином элевационном механизме старения В.М. Дильман рассматривал и возрастные нарушения метаболического гомеостаза, включая ожирение, преддиабет и атеросклероз, считая их развитие следствием генетически запрограммированного повышения порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к «глюкозному и инсулиновому сигналам». При этом ведущее значение в развитии метаболических нарушений придавалось инсулину. В регуляции системы энергетического гомеостаза, наряду с инсулином, ключевую роль играют, по мнению В.М. Дильмана, также гормон роста, глюкоза и жирные кислоты. По данным, полученным в лаборатории В.М. Дильмана, уже в среднем возрасте у людей наблюдается снижение чувствительности системы «гипоталамус-гормон роста» к ингибированию глюкозой, что, как считалось, приводило затем к снижению чувствительности к инсулину, увеличению уровня жирных кислот, которые в свою очередь вызывали с возрастом снижение в крови уровня гормона роста.

Гиперинсулинемию, один из ключевых звеньев возрастных метаболических нарушений, связывали с различными механизмами ее развития. Одной из причин считалось нарушение способности инсулина стимулировать метаболизм глюкозы в скелетных мышцах. Основываясь на центральном механизме развития метаболического синдрома, В.М. Дильман в качестве возможных центральных ключевых нарушений называл изменение чувствительности гормона роста к торможению глюкозой и уже упоминавшееся выше нарушение циркадной продукции АКТГ. Роль гипоталамо-гипофизарных изменений и, в частности, ритмической секреции АКТГ и СТГ, подчеркивается и более поздними работами [29, 31]. Основными параметрами метаболического синдрома являются изменения в системе метаболического гомеостаза, регулирующего аппетит и энергетическое обеспечение

функций организма. В результате с возрастом происходит нарастание содержания жира в теле, снижение чувствительности тканей к инсулину. Ожирение играет ведущую роль в развитии метаболического синдрома и связанной с ним патологии. Следует отметить, что помимо того, что адипоциты являются депо энергетических субстратов, в них вырабатывается более 12 гормонов, способных влиять на аппетит, ощущение насыщения и метаболизм. К этим гормонам относятся лептин, адипонектин [32]. В частности, лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, снижая ее активность в отношении стимуляции глюконеогенеза, кроме того, лептин подавляет секрецию глюкагона.

Сегодня метаболический синдром определяется как гипертензия, дислипидемия (повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности), инсулинорезистентность, гипергликемия и центральное ожирение [33]. Показано, что индивидуальный риск развития резистентности к инсулину и аспекты метаболического синдрома определяются также и генетическими факторами. Генетическую природу развития метаболического синдрома рассматривал и В.М. Дильман. Так, в рамках своей концепции развития элевационного механизма старения и возникновения основных неинфекционных болезней человека в книге «Четыре модели медицины» (1987) В.М. Дильман описывает следующие основные модели этого механизма — экологическую, генетическую, аккумуляционную и онтогенетическую. Признавая роль каждого из этих механизмов, он, тем не менее, подчеркивал, что, если речь идет об основных болезнях человека, то даже при запуске по разным моделям, основной причиной, определяющей развитие одних и тех же патологий, является то, что в конечном итоге их формирование идет по онтогенетической модели. Авторы, считающие, что генетические локусы играют важную роль в действии инсулина и метаболизме глюкозы, в то же время считают, что дальнейшая работа для определения функциональных взаимосвязей между генетическими вариантами и действием инсулина, учитывая, что на фенотипы (инсулинорезистентность и метаболический синдром) влияют образ жизни и факторы окружающей среды [33].

Следует упомянуть, что Владимир Михайлович Дильман ввел понятие «идеальной нормы», считая, что нормальными показателями содержания гормонов и метаболических параметров являются те их значения, которые имеются в возрасте 20–25 лет. В дальнейшем по мере старения наблюдаются все более выраженные отклонения от «нормы». В процессе приспособления организма к возникающим изменениям,

т. е. аллостаза, эти изменения становятся новой «нормой». С этих позиций в лечении метаболического синдрома и в настоящее время ничего не изменилось. Обоснование необходимости физической нагрузки, ограничения калорий и в некоторых случаях прием бигуанидов остается актуальным подходом к лечению поколения Х. Говоря о только что упомянутых метаболических факторах, необходимо отметить, что Владимир Михайлович был и одним из первых исследователей, обратившим внимание на то, что комплекс последствий, ассоциированных с избыточной массой тела, нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и т.д. и есть та платформа, на которой формируются условия для развития некоторых форм кардиоваскулярной патологии, а также других летальных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Возможно, открытие синдрома «канкрофилии» было сделано В.М. Дильманом, благодаря более чем 30-летней работе в онкологическом институте.

Увлеченность идеей сводить причины возрастных изменений в организме к тому, что происходит в системе центральной нейроэндокринной регуляции, главным образом в гипоталамусе, и считать это прямым продолжением того, что происходит по ходу развития организма, скорее препятствовала, чем способствовала широкому признанию предложений Владимира Михайловича, которые он оформлял введением таких новых понятий как, например, метаболическая иммунодепрессия и канкрофилия. Но если отвлечься от философии, остается только удивляться тому, насколько внимание В.М. Дильмана к устойчивым комплексам взаимосвязанных изменений, а не к их отдельным компонентам позволило ему предвосхитить ряд тенденций, получающих растущее признание в настоящее время. В частности, «сменой парадигмы» сейчас объявляется сдвиг внимания от накопления мутаций в клетках к изменениям условий существования клеток как главной причины возрастного нарастания частоты онкологических проблем при старении [34]. Но возрастные изменения внутренней среды организма, как это назвал бы сам В.М. Дильман, все больше приближает ее к тому, что получило общепринятое обозначение «метаболический синдром», частота случаев выявления которого в полном объеме при старении растет. Если сопоставить признаки метаболического синдрома и того, что В.М. Дильман обозначил как «канкрофилия», нельзя не признать их практически полное совпадение. С метаболическим синдромом общепринято связывать метаболические (диабет типа II) и сердечно-сосудистые проблемы. Связь онкологических проблем с ним привлекала от-

носительно мало внимания, хотя она (с канкрофилией по терминологии В.М. Дильмана) была обозначена в результатах исследований, проведенных в лаборатории эндокринологии еще 1970-80-х гг. Тогда же были выдвинуты соображения об общности факторов патогенеза новообразований и атеросклеротических поражений сосудов, остающихся актуальными по сей день [35, 36], хотя, как это стало обычным, без должной атрибуции.

Важное значение в процессах канцерогенеза помимо усиленной пролиферации В.М. Дильман придает снижению иммунитета и нарушению механизмов репарации ДНК. К снижению иммунитета, согласно полученным данным, приводят закономерно возникающие в процессе старения метаболические сдвиги. В качестве механизма, по которому канкрофилия может способствовать канцерогенезу, В.М. Дильман считал подавление клеточного иммунитета, главным образом в результате гиперлипидемии. Существование этого явления, обозначенного им как «метаболическая иммунодепрессия», было подтверждено в экспериментах и клинических исследованиях с использованием таких интегральных тестов как бласттрансформация лимфоцитов поликлональными митогенами, розеткообразование и кожная гиперчувствительность замедленного типа [37]. Надо, однако, признать, что 40 лет назад в сравнении с настоящим временем об организации иммунной системы с учетом существования таких типов клеток, как естественные киллеры и дендритные клетки, было известно слишком мало для того, чтобы формулировать ее взаимосвязи с системным метаболизмом в терминах, принятых в настоящее время. Тем не менее, В.М. Дильман был одним из первых, кто поставил задачу определить степень и механизмы зависимости иммунитета от системного метаболизма. Эта тема привлекает растущее внимание [38].

Исходя из представлений об элевационном механизме старения и развития возрастной патологии, В.М. Дильман выдвигал различные идеи по разработке средств возможного «воздействия на главные неинфекционные болезни человека». Среди первых работ в этом плане были исследования по разделению гормонального эффекта и антигенных свойств за счет модификации структуры гормонов. Исследования велись с хорионическим гормоном, гонадотропинами, тиреотропным гормоном, пролактином и гормоном роста. Снижение гормонального эффекта инактивированных гонадотропинов было подтверждено в эксперименте на крысах с трансплантированными в селезенку яичниками (В.М. Дильман и Л.П. Блок, 1962). Явление конкуренции получено со следующими анагормонами: аце-

тилированным и иодированным соматотропном человека (В.М. Дильман и И.Г. Ковалева, 1964), меланоцитостимулирующим гормоном, обработанным экстрактом из воробейника (по меланоформному действию — В.М. Дильман и Л.Н. Симановский, 1962), ацетилированным экзофальмическим гормоном (Е.Е. Лиманова, Л.Н. Буловская). С целью снижения развивающихся с возрастом изменений в системе адаптационного гомеостата было рекомендовано назначение транквилизаторов, торможение секреции пролактина дофаминомиметиками, назначение антидепрессантов при выявлении депрессивных состояний, применение феназепам у онкологических больных. Наиболее успешным было разработанное на основании характерных возрастных изменений метаболизма воздействие на инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмены. Как ныне признается (и это утверждалось и В.М. Дильманом), противодействие распространению диабета и ожирения должно быть частью комплекса мер, направленных на предупреждение и устранение хронических неинфекционных заболеваний вне зависимости от того, объясняется ли их возникновение образом жизни, генетическими факторами или теми механизмами, которые составляют основу онтогенетической программы развития возрастной патологии и тесно смыкаются с состоянием эндокринной системы и обмена веществ.

Среди факторов, определяющих развитие самой канкрофилии (метаболического синдрома) В.М. Дильман считал снижение толерантности к глюкозе. Корреляции между показателями толерантности и риском развития раковых опухолей выявлены в эпидемиологических исследованиях, а фактором этой связи может быть не столько гиперинсулинемия, связанная с гипергликемией, сколько сама глюкоза, ее доступность для клеток и их экспозиция действию ее линейной формы.

Догадки о роли глюкозы в канцерогенезе легли в основу одной из наиболее успешных идей В.М. Дильмана — воздействовать на возрастные изменения метаболизма, применяя препараты бигуаниды (буформин и метформин). Эффективность данных воздействий была показана в экспериментальных исследованиях на мышах и крысах. В 1974 г. Владимир Михайлович впервые показал, что 1-фенилэтилбигуанид (фенформин, ПФ) подавляет канцерогенез молочных желез, индуцированный 7,12-диметилбенз(а)антраценом, у самок крыс [39]. Затем в нескольких работах сообщались данные о способности антидиабетических бигуанидов предотвращать химически и радиационно-индуцированный канцерогенез в толстой кишке, почках, нервной системе, лимфоидных и мягких тканях у грызунов [4].

В большинстве случаев (86 %) введение антидиабетических бигуанидов подавляло канцерогенез (снижало частоту возникновения и количество или размер опухолей, ингибировало их метастатический потенциал, увеличивало латентный период опухоли или скорость дифференцировки) [40].

Добавим, что использование гипополипидемического препарата клофибрата и/или антидиабетических бигуанидов метформина и фенформина для нормализации таких метаболических нарушений приводило, по данным сотрудников В.М. Дильмана, к улучшению у пациентов результатов кожных иммунологических тестов и к усилению пролиферативного ответа лимфоцитов (реакции бласттрансформации) на фитогемагглютинин, а также к ряду иных положительных сдвигов. Анализ современной литературы о влиянии жирных кислот, липопротеидов, холестерина и гипергликемии на активность иммунокомпетентных клеток и о механизмах действия гипополипидемических средств и бигуанидов на организм подтверждает вывод о том, что метаболические факторы, действие которых ослабляется перечисленными выше препаратами, в состоянии нарушать функции иммунной системы, а нивелирование (ослабление) действия этих факторов под влиянием упомянутых средств (в частности, антидиабетических бигуанидов) может, по крайней мере, в части случаев замедлять развитие возрастной патологии, включая онкологическую заболеваемость. Справедливость такого взгляда, помимо публикаций, вышедших из лаборатории В.М. Дильмана, которые ныне (хотя и не всегда) достаточно активно цитируются, подтверждают современные работы [36, 41].

В клинических условиях акцент делался на онкологических больных и больных с диагнозом атеросклероза, следуя идее о том, что при атеросклерозе и раке эндокринно-обменные нарушения (снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и так далее) могут рассматриваться как проявление интенсифицированного старения и как необходимое условие, ведущее к развитию метаболической иммунодепрессии [4]. Та же идея использовалась в работе с метформином, проводившейся совместно с ленинградским ГИДУВом (МАПО) [42], неоднократно обсуждалась в публикациях М.В. Благосклонного [43] и была одним из оснований для исследования метформина в экспериментальной онкологии [40].

Следует напомнить, что развитие основных неинфекционных заболеваний связано не только со старением, но и с рядом других, более ранних этапов онтогенеза [44], в ходе которых антидиабетические бигуаниды находили и находят применение [45].



Лаборатория эндокринологии, 1980 г.



Лаборатория онкоэндокринологии, 2015 г.

С 1991 г. лабораторию возглавил д-р мед. наук, проф. Лев Михайлович Берштейн. Под его руководством лаборатория эндокринологии продолжила активное развитие. Она была переименована в «Лабораторию онкоэндокринологии», и в ее составе было создано клиническое подразделение «Лаборатория эндокринологии», которая обеспечивала консультативную врачебную работу эндокринологов в стационаре и в поликлинике института. Было продолжено развитие методической базы, помимо ИФА методов исследования основных гормонов и маркеров опухолей гормонозависимых органов, был налажен радиолигандный метод определения уровня рецепторов стероидных гормонов в опухолях молочной железы и эндометрия. По инициативе Льва Михайловича были внедрены метод «комет», позволявший оценить степень повреждения ДНК в мононуклеарах периферической крови, что, как это доказано, отражает генотоксические процессы, происходящие в соматических и опухолевых клетках, а также метод определения вязкости мембран эритроцитов, который использовался как дополнительный критерий в оценке гормонозависимости опухолей молочной железы.

В исследованиях лаборатории работы по изучению общего эндокринного дисбаланса гомеостатических систем были продолжены

в рамках изучения субклеточных механизмов ДНК-повреждающих действий гормонов и их дериватов. Исходя из принятой концепции о двух типах гормонального канцерогенеза — промоторного и генотоксического, из которых первый тип реализуется в процессе физиологического эффекта гормонов, приводящего к усиленной пролиферации тканей мишеней, что может сопровождаться и появлением мутации, а второй — генотоксический, при котором гормоны или их метаболиты ведут себя как истинные канцерогены. Работы лаборатории под руководством Л.М. Берштейна были сосредоточены на генотоксическом эффекте эстрогенов. Считается, что повреждение ДНК, приводящее к канцерогенному эффекту, происходит при превращении этих гормонов в катехолэстрогены и их метаболиты в процессе свободнорадикальных реакций. Катехолэстрогены обладают наиболее выраженным генотоксическим эффектом. Было показано, что связь усиления процессов канцерогенеза в сочетании с процессом старения организма может объясняться тем, что с возрастом ослабевает гормональное и усиливается генотоксическое влияние эстрогенов. Этот эффект был описан Л.М. Берштейном как «феномен переключения эстрогенного эффекта». На основании разработанных представлений были предложены принципы профилактики развития опухоли за счет воздействия на генотоксический, а не только на гормональный эффект эстрогенов. Большое внимание также было уделено внегонадной продукции эстрогенной стимуляции в период угасания овариальной функции.

Продолжены работы по изучению роли глюкозы и инсулинорезистентности в генезе опухолей репродуктивной системы. Была высказана мысль, что глюкоза может оказывать токсическое воздействие на многие периферические ткани, реализуемое, в частности, в период постпрандиальной гипергликемии. Образующиеся при этом гликозилированные соединения и аутивные формы кислорода рассматриваются как элемент биохимического старения, включая процессы нейросекреции и генотоксичности. Приводя понятие «джокерной функции глюкозы», Л.М. Берштейн показывает, что углеводные нарушения могут рассматриваться как с позиций чисто эндокринных нарушений на уровне организма (гипергликемия, инсулинорезистентность), так и их генотоксического эффекта.

Таким образом, в лаборатории было продолжено развитие эндокринологической онкологии. Разрабатывались новые концепции гормонального канцерогенеза, феномена переключения эстрогенного эффекта и адаптационной сверхчувствительности к эстрогенам, а также пред-

ставления о «джокерной функции глюкозы» как процесса, связанного с развитием гормонозависимых опухолей и других основных неинфекционных заболеваний человека. На основе представленных в последние годы механизмов гормонального канцерогенеза в период с 2000 г. по настоящее время в лаборатории занимались изучением связи сахарного диабета с развитием злокачественных опухолей. Интерес к молекулярному уровню исследования действия гормонов и их метаболитов привел к тому, что в лаборатории появилась активная группа молодых исследователей, занимающихся ролью мРНК и лизосом в диагностике и возможном транспорте противоопухолевых препаратов. Настоящее название подразделения — «Лаборатория субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии». Существенно снизилось число сотрудников, занимающихся эндокринологией, но разработанные под руководством Владимира Михайловича Дильмана и Льва Михайловича Берштейна представления о роли гормонов в генезе основных неинфекционных болезней, включая злокачественные опухоли, изложенные во многих публикациях и, в частности, в монографиях В.М. Дильмана «Эндокринологическая онкология» (1982) и Л.М. Берштейна «Онкоэндокринология» (2004), приняты медицинским сообществом. Широко используется метаблическая реабилитация онкологических больных, профилактика гипердаптоза и предклимактерической гиперэстрогении. Доказательством этому служат в т. ч. и 57 кандидатских и 8 докторских диссертаций, выполненных под руководством В.М. Дильмана и Л.М. Берштейна при участии сотрудников лаборатории с 1966 по 2019 гг.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

- Дильман В.М. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров. Труды Института физиологии им. акад. И.П. Павлова. 1958;7:326 [Dilman VM. On the age-related increase in the activity of some hypothalamic centres. Proceedings of the I.P. Pavlov Institute of Physiology. 1958;7:326 (In Russ.)].
- Дильман В.М. Старение, климакс и рак. Л. Медицина. 1968:328 [Dilman VM. Aging, menopause and cancer. L. Medicine. 1968:328 (In Russ.)].
- Dilman VM. The law of deviation of homeostasis and diseases of aging. Boston: J. Wright PSG Inc. 1981:380.
- Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Руководство для врачей. Изд. 2-е. Л. Медицина. 1983:408 [Dilman VM. Endocrinological oncology. A guide for doctors. 2nd ed. L. Medicine. 1983:408 (In Russ.)].
- Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л. Медицина. 1987:288 [Dilman VM. Four models of medicine. L. Medicine. 1987:288 (In Russ.)].
- Dilman VM. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. Lancet. 1971;1(7711):1211-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91721-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91721-1).
- Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. Maturitas. 2010;67(1):34-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.016>.
- Muta K, Kato K, Akamine Y, et al. Age-related changes in the feedback regulation of gonadotrophin secretion by sex steroids in men. Acta Endocrinol (Copenh). 1981;96(2):154-62. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0960154>.
- Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, et al. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. Mol Cell Endocrinol. 2009;299(1):14-22. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.09.005>.
- Hall JE. Endocrinology of the menopause. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):485-96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>.
- Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. Steroids. 2007;72(5):381-405. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.02.003>.
- Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, et al. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):1038-45. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772573>.
- Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. Maturitas. 2010;67(1):34-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.016>.
- Vanden Brink H, Robertson DM, Lim H, et al. Associations between antral ovarian follicle dynamics and hormone production throughout the menstrual cycle as women age. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4553-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2643>.
- Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. Endocrine. 2005;26(3):297-300. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:3:297>.
- Baerwald A, Vanden Brink H, Hunter C, et al. Age-related changes in luteal dynamics: preliminary associations with antral follicular dynamics and hormone production during the human menstrual cycle. Menopause. 2018;25(4):399-407. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001021>.
- Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. Endocrine. 2005;26(3):297-300. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:3:297>.
- Вишневецкий А.С. Гиперпластический синдром в гинекологии. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. 2018:192

- [Vishnevsky AS. Hyperplastic syndrome in gynecology. Publisher: Publishing group «GEOTAR-Media». 2018:192 (In Russ.)].
19. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):220-41. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>.
 20. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб, Наука. 2000:199 [Berstein LM. Hormonal carcinogenesis. St. Petersburg, Nauka. 2000:199 (In Russ.)].
 21. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2607-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.2596>.
 22. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>.
 23. Stefanska A, Cembrowska P, Kubacka J, et al. Gonadotropins and their association with the risk of prediabetes and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women. *Dis Markers*. 2019;2019:2384069. <https://doi.org/10.1155/2019/2384069>.
 24. Malacara JM, Fajardo ME, Nava LE. Gonadotropins at menopause: the influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids*. 2001;66(7):559-67. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00223-3](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00223-3).
 25. Остроумова М.Н., Симонов Н.Н. Резистентность к ингибирующему действию дексаметазона и риск послеоперационных осложнений у больных раком ободочной и прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 1981;4:48-52 [Ostroumova MN, Simonov NN. Resistance to the inhibiting action of dexamethasone and the risk of post-operative complications in colonic and rectal cancer. *Voprosy Onkologii*. 1981;4:48-52 (In Russ.)].
 26. Нуллер Ю.Л., Остроумова М.Н. Нарушение гомеостатической регуляции функции надпочечников у больных эндогенной депрессией. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1978;3:381-385 [Nuller YL, Ostroumova MN. Disruption of the homeostatic regulation of adrenal function in endogenous depression. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1978;3:381-5 (In Russ.)].
 27. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-94. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
 28. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, et al. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:928-45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.036>.
 29. Xiong F, Zhang L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):27-46. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.11.002>.
 30. Халимов Ю.Ш., Баранова Е.И., Беляева О.Д., Беркович О.А. Метаболический синдром: развитие идей Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга. *Пульмонология*. 2022;32(2, Прил.):13-21 [Khalimov YuSh, Baranova EI, Belyaeva OD, Berkovich OA. Metabolic syndrome: Development of D.D.Pletnev's and G.F.Lang's ideas. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):13-21 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2s-13-21>.
 31. Sharma R, Kopchick JJ, Puri V, et al. Effect of growth hormone on insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:111038. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2020.111038>.
 32. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):2-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.008>.
 33. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75. <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4>.
 34. Rozhok A, DeGregori J. A generalized theory of age-dependent carcinogenesis. *eLife*. 2019;8:e39950. <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.39950>.
 35. Tapia-Vieyra J.V., et al. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):12-26. doi. 10.1016/j.arcmed.2017.03.005.
 36. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and cancer; a resemblance with far-reaching implications. *Archives of medical research*. 2017;48(1):12-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.005>.
 37. Golubev AG, Revskoy SYu. Metabolic immunodepression revisited. In: *Hormones, age and cancer*. Ed. by LM Berstein. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Nauka. 2005:170-185.
 38. Mogilenko DA, Sergushichev A, Artyomov MN. Systems immunology approaches to metabolism. *Annual review of immunology*. 2023;41(1):317-42. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-031513>.
 39. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Забжежинский М.А., Александров В.А. Влияние фенформина на индукцию опухолей молочных желез у крыс. *Вопр. онкол.* 1974;9:94-98 [Diljman VM, Bershtein LM, Zabezhinsky MA, Alexandrov VA. Effect of phenformin on induction of breast tumors in rats. *Vopr Onkol*. 1974;9:94-98 (In Russ.)].
 40. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А., и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний. *Вопр. онкол.* 2016;62(2):234-244 [Anisimov VN, Popovich IG, Egormin et al. Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: results of preclinical studies. *Vopr Onkol*. 2016;62(2):234-44 (In Russ.)].
 41. Duran-Ortiz S, List EO, Basu R, et al. Extending lifespan by modulating the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis: coming of age. *Pituitary*. 2021;24(3):438-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-020-01117-0>.
 42. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Бобров Ю.Ф., и др. Метформин как средство оценки роли эндокринно-обменных нарушений в возрастном снижении иммунитета. *Физиология человека*. 1981;7(3):357-359 [Dilman VM, Berstein LM, Bobrov YuF, et al. Metformin as a means of assessing the role of endocrine-metabolic disorders in the age-related decrease in immunity. *Human Physiology*. 1981;7(3):357-9 (In Russ.)].
 43. Blagosklonny MV. Disease or not, aging is easily treatable. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(11):3067-3078. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.101647>.
 44. Берштейн Л.М. Взаимоотношения рака гормонально зависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект. *Успехи геронтол.* 2009;22(2):269-281 [Berstein LM. Interrelations of cancer of hormone dependent tissues and other non-infectious diseases: aging aspect. *Adv Gerontol*. 2009;22(2):269-81 (In Russ.)].
 45. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, et al. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):765-772. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12893>.

Поступила в редакцию 30.06.2023
 Прошла рецензирование 28.07.2023
 Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Берштейн Лев Михайлович / Bershtein Lev Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>, SPIN-код: 2265-6757.

Цырлина Евгения Владимировна / Tsyrlina Evgenia Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>, SPIN-код: 8 007-8528.

Голубев Алексей Георгиевич / Golubev Alexei Georgievitch / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2129-620>.