

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

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА

6 – 2024

TOM 70 VOL. 70

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

6
ТОМ 70
2024

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» – официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория К1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, «Белый список» научных журналов, SCOPUS.

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



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

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

Бабаев В.А., (статистический анализ данных), к.ф.-м.н., Университет Любека, (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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. Фаранджяна, (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., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика 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

Порханов В.А., академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395

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

Ашрафян Л.А., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948

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., МАИР, (Лион, Франция), 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

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

Babaev V.A., (Statistical Editor), Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KAMA, (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., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, (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

Porkhanov V.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395

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

Uрманчиева А.Ф., 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

Ashrafyan L.A., Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948

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., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326

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

Вальков М.Ю., д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638

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

Горошинская И.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500

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

Дженкова Е.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524

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

Литвяков Н.В., д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927

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., ЦЭКММП, (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

Полторацкий А.Н., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122

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

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., СЗОНКЦ 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. Левшина, (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. проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦПП, (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

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

Хатков 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

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Valkov M.Yu., DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638

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

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500

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

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Ivanov A.M. Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524

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

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927

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

Poltoratskiy A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122

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

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

Semiglazov V.V., DSc Med., 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

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

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

Shavlovskiy M.M., DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

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. Комарова

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 632. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 17.01.2025
Дата выхода в свет: 22.01.2025

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

© АННМО «Вопросы онкологии»

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 — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova
Translator A.Yu. Tokareva
Proofreader A.S. Komarova

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru/> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.
Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 632. The circulation is 100 copies
Signed to print: 17.01.2025
Published by: 22.01.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

| От Главного редактора | From the Editor-in-Chief |
|--|--|
| <p><i>Беляев А.М.</i> Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии»</p> | <p>1003 <i>Belyaev AM</i> Message Editor-in-Chief of the journal «Voprosy Onkologii»</p> |
| ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ | EDITORIAL |
| <p><i>Комаров Ю.И., Беляев А.М., Хилько Н.Н., Ускова А.И., Денисова Д.А., Каспаров Б.С., Андрейченко А.Е., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омельяновский В.В.</i> Будущее популяционного скрининга и виртуальный скрининг онкологических заболеваний</p> | <p>1005 <i>Komarov YuI, Belyaev AM, Khilko NN, Uskova AI, Denisova DA, Kasparov BS, Andreychenko AE, Khailova ZV, Kaprin AD, Omelyanovsky VV</i> The Future of Population Screening and Virtual Cancer Screening</p> |
| ОБЗОРЫ | REVIEWS |
| <p><i>Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А.</i> Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями</p> | <p>1017 <i>Kulyova SA, Karitsky AP, Lavrinovich OE, Tatishcheva YA</i> Prerequisites for the Creation of a Program to Preserve Fertility in Children with Cancer</p> |
| <p><i>Очиров М.О., Коломиец Л.А., Вторушин С.В., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Виллерт А.Б., Трущук Ю.М., Мальцева А.А., Мамонова Т.Ю.</i> Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы)</p> | <p>1027 <i>Ochirov MO, Kolomiets LA, Vtorushin SV, Zhuikova LD, Churuksaeva ON, Villert AB, Truschuk YuM, Malsteva AA, Mamonova TYu</i> The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. Literature review</p> |
| <p><i>Решетов И.В., Хакимова Г.Г., Зикиряходжаев А.Д., Мошурова М.В., Хакимова Ш.Г., Джантемирова Н.М., Казарян Л.П., Тимошкин В.О.</i> Роль биопсии сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы после неоадьювантной химиотерапии. Обзор литературы</p> | <p>1040 <i>Reshetov IV, Khakimova GG, Zikiryakhodzhaev AD, Moshurova MV, Khakimova ShG, Dzhantemirova NM, Kazaryan LuP, Timoshkin VO</i> The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. Literature review</p> |
| <p><i>Муртазин А.И., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н.</i> Перспективы таргетной терапии KRAS- мутированных карцином легкого</p> | <p>1048 <i>Murtazin AI, Aleksakhina SN, Shestakova AD, Levchenko EV, Imyanitov EN</i> The Prospects for the Targeted Therapy of KRAS-Mutated Lung Cancer</p> |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | EPIDEMIOLOGY |
| <p><i>Богданова В.А., Жуйкова Л.Д., Кононова Г.А., Ананина О.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю.</i> Эпидемиологические особенности меланомы кожи в Сибирском федеральном округе</p> | <p>1059 <i>Bogdanova VA, Zhuikova LD, Kononova GA, Ananina OA, Spirina LV, Chizhevskaya SYu</i> Epidemiological Features of Cutaneous Melanoma in the Siberian Federal District</p> |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования | ORIGINAL ARTICLES Experimental research |
| <p><i>Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Попович И.Г., Круглов С.С.</i> Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль</p> | <p>1068 <i>Valueva SV, Panchenko AV, Morozova PYu, Semenov AL, Danilova A B, Popovich IG, Kruglov SS</i> Evaluation of the Potential of Hybrid Tri-Component Nanosystems Based on Selenium Nanoparticles, Graft Copolymers and Radachlorin for Targeted Tumor Delivery</p> |

| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования | ORIGINAL ARTICLES Clinical research |
|--|---|
| <p><i>Нехаева Т.Л., Савченко П.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Балдуева И.А.</i> Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей</p> | <p>1077 <i>Nekhaeva TL, Savchenko PA, Novik AV, Efremova NA, Baldueva IA</i> Assessment of Prognostic Value of Delayed-Type Hypersensitivity (DTH) Reaction in The Application of Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma and Soft Tissue Sarcomas</p> |
| <p><i>Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Олюшин В.Е.</i> Клеточные маркеры воспаления – новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой (АВН)</p> | <p>1086 <i>Sklyar SS, Ulitin AY, Matsko MV, Zorina EYu, Konova AM, Baknina AK, Olyushin VE</i> Cellular Inflammatory Markers are New Prognostic Factors for Patients with Glioblastoma</p> |
| <p><i>Носова М.В., Pokataev И.А., Стативко О.А., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г., Лисицына К.Н., Сыдыкова Р.С., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Стрельникова Т.Б., Сабитов Э.Р., Паркс С.А., Кравцов С.А., Царева Е.В., Федорова А.Н., Долов М.М., Тедеева А.Х., Феоктистова П.С., АлиЗаде Г.Р., Галкин В.Н.</i> Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местнораспространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб</p> | <p>1096 <i>Nosova MV, Pokataev IA, Stativko OA, Stroyakovskiy DL, Zhukova LG, Lisitsyna KN, Sydykova RS, Kuzmina ES Antonova TG, Lyadova MA, Strelnikova TB, Sabitov ER, Parts SA, Kravtsov SA, Tsareva EV, Fedorova AN, Dolov MM, Tedeeva AK, Feoktistova PS, Alizade GR, Galkin VN</i> Toxicity and Safety of Induction Chemotherapy in Locally Advanced Oropharynx, Hypopharynx and Larynx: Non-Randomized Study Comparing DCF and Immunotherapy with PF-Pembrolizumab</p> |
| <p><i>Азовская Д.Ю., Кульбакин Д.Е., Чойнзон Е.Л., Шелупанов А.А., Костюченко Е.Ю.</i> Характер осложнений после проведения отсроченных реконструкций у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области</p> | <p>1106 <i>Azovskaya DY, Kulbakin DE, Choynzonov EL, Shelupanov AA, Kostyuchenko EYu</i> Complications after Delayed Reconstructions in Patients with Maxillofacial Tumors</p> |
| <p><i>Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшклина Н.В., Тюрин В.И., Никитина А.С., Асадулаева К.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н.</i> Распространённость редких мутаций в гене <i>EGFR</i> при немелкоклеточном раке легкого</p> | <p>1115 <i>Mikheev DV, Chernyakova AP, Mitiushkina NV, Tyurin VI, Nikitina AS, Asadulaeva KA, Iyevleva AG, Imyanitov EN</i> The Spectrum of Uncommon <i>EGFR</i> Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer</p> |
| <p><i>Бадаев К.Д., Михнин А.Е., Левченко Н.Е., Ергнян С.М., Мамонтов О.Ю., Ланков Т.С., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Левченко Е.В.</i> Пути лимфогенного метастазирования у оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого с pN1-N3 положительным статусом и моделирование рисков при лобспецифической лимфдиссекции</p> | <p>1122 <i>Badaev KD, Mikhnin AE, Levchenko NE, Ergnyan SM, Mamontov OYu, Lankov TS, Shabinskaya VI, Murtazin AI, Levchenko EV</i> Pathways of Lymphogenic Metastasis in Operated Patients with P1-N3 Positive Non-Small Cell Lung Cancer and Modelling of Risk in Lobe-Specific Lymph Dissection</p> |
| <p><i>Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А.</i> Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта</p> | <p>1132 <i>Orlova RV, Androsova AV, Ivanova AK, Belyak NP, Kutukova SI, Varankina AA</i> Factors Influencing the Course of Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract</p> |
| <p><i>Проخورов Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К., Проخورов Д.Г., Щекутеев Н.А., Беркут М.В.</i> Криоабляция в лечении онкоурологических больных с олигометастатическими поражениями костей</p> | <p>1142 <i>Prokhorov GG, Burovik IA, Nosov AK, Prokhorov DG, Schekuteev NA, Berkut MV</i> Cryoablation in the Treatment of Onco-urology Patients with Oligometastatic Bone Lesions</p> |

Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А.,
Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш.,
Кадырова А.О., Белогубова Е.В., Джеус Е.И.,
Соколенко А.П., Имянитов Е.Н.

Спектр мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*
и *TP53* у пациенток с раком молочной железы
и раком яичников из Кабардино-Балкарии

Алимов В.А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н.,
Багателия З.А., Тинькова И.О., Сажина А.В.,
Данилов А.М., Афанасова П.Н., Лаевская А.А.,
Полякова Н.Ю., Борокова А.Х.

Молекулярно-генетическая классификация рака
эндометрия как новый инструмент выбора объема
хирургического лечения

Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А.,
Дикарева Е.Л., Артеменко В.А., Комличенко Э.В.,
Урманчеева А.Ф., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А.
Злокачественные опухоли репродуктивной системы,
выявленные на фоне беременности: перинатальные
исходы

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В.,
Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В.,
Артемяева А.С., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М.,
Болотина Л.В., Божок А.А., Владимирова Л.Ю.,
Гекчан-Кждрян А.К., Горбунова В.А.,
Деньгина Н.В., Жукова Л.Г., Закирходжаев А.Д.,
Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А.,
Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н.,
Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А.,
Петровский А.В., Портной С.М., Раскин Г.А.,
Родионов В.В., Савелов Н.А., Семиглазов В.В.,
Смагулова К.К., Стенина М.Б., Строяковский Д.Л.,
Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А.,
Ходорович О.С., Шатова Ю.С.

I Санкт-Петербургский международный консенсус
по диагностике и лечению рака молочной железы
«Белые ночи 2024»

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г.,
Хатков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А.
Оценка эффективности второй линии
терапии при метастатическом раке желудка в
реальной клинической практике — результаты
многоцентрового ретроспективного исследования.
Опыт онкологической службы Москвы

ДИСКУССИИ

Кит О.И., Францянц Е.М., Шихлырова А.И.,
Нескубина И.В., Кутилин Д.С.
Свойство митохондрий меланомы B16
индуцировать канцерогенез. Морфологическое
обоснование феномена

1150 Khamgokov ZM, Zagrebin FA, Yanus GA,
Venina AR, Romanko AA,
Pirmagomedov ASH, Kadyrova AO,
Belogubova EV, Dzheus EI, Sokolenko AP,
Imyanitov EN

Spectrum of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* and *TP53*
Mutations in Breast and Ovarian Cancer Patients
from Kabardino-Balkaria

1157 Alimov VA, Novikova EG, Grekov DN, Bagateliya ZA,
Tinkova IO, Sazhina AV, Danilov AM, Afanasova PN,
Laevskaya AA, Polyakova NYu, Borokova AKh
Molecular Genetic Classification of Endometrial
Cancer as a New Tool for Selecting the Scope of
Surgical Treatment

1166 Kalinina EA, Pervunina TM, Li OA, Dikareva EL,
Artemenko VA, Komlichenko EV, Urmanceeva AF,
Semiglazova TYu, Ulrikh EA
Malignant Tumors of the Reproductive System
Detected During Pregnancy: Perinatal Outcomes

EXPERT OPINION

1175 Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazova TYu,
Artamonova EV, Artemyeva AS, Bagrova SG,
Bit-Sava EM, Bolotina LV, Bozhok AA,
Vladimirova LYu, Gekchyan-Kzhdryan HK,
Gorbunova VA, Dengina NV, Zhukova LG,
Zikiryahodzhaev AD, Imyanitov EN, Kolyadina IV,
Koroleva IA, Kudaibergenova AG, Manikhas AG,
Novikov SN, Orlova RV, Paltuev RM,
Parokonnaia AA, Petrovsky AV, Portnoj SM,
Raskin GA, Rodionov VV, Savelov NA,
Semiglazov VV, Smagulova KK, Stenina MB,
Stroyakovskiy DL, Topuzov EE, Trofimova OP,
Frolova MA, Khodorovich OS, Shatova YuS
1st Saint Petersburg International Consensus
on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer
«White Nights 2024»

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

1189 Semenov NN, Fedyanin MYu, Zhukova LG,
Khatkov IE, Stroyakovskiy DL, Pokataev IA
Evaluation of the Efficacy of Second-Line Therapy
for Metastatic Gastric Cancer in Real Clinical
Practice - the Results of a Multicenter Retrospective
Study: Experience of Moscow Oncology Service

DISCUSSIONS

1199 Kit OI, Frantsiyants EM, Shikhlyarova AI,
Neskubina IV, Kutilin DS
The ability of B16 melanoma mitochondria
to induce carcinogenesis Morphological confirmation
of the phenomenon

| КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ | | CLINICAL CASE |
|---|------|--|
| <i>Чернобровкин Г.С., Рогожин Д.В., Петрова А.Д.</i> Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). Клинический случай | 1209 | <i>Chernobrovkin GS, Rogozhin DV Petrova AD</i> Malignant Transformation of Giant Cell Tumor of Bone (GCTB). Clinical Case |
| <i>Мамижеев Э.М., Балахнин П.В., Румянцева Д.И., Малькевич В.И., Носов А.К.</i> Клинический случай: Чрескожная транслюмбальная пункция и эмболизация лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) – эффективный метод лечения лимфорреи после забрюшинной лимфаденэктомии | 1215 | <i>Mamizhev E.M., Balakhnin P.V., Rumiantseva D.I., Malkevich V.I., Nosov A.K.</i> Clinical Case: Percutaneous Translumbar Puncture and Embolization of Lymphatic Ducts under the Control of Flat-Detector Computed Tomography (FDCT) — an Effective Method for the Treatment of Lymphorrhoea after Retroperitoneal Lymphadenectomy |
| <i>Малыгин А.Ю., Орлова Р.В., Наталенко К.Е., Леонтьева М.Н., Имянитов Е.Н.</i> Комплексное лечение колоректального рака с MSI и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. Клинический случай | 1223 | <i>Malygin AYu, Orlova RV, Natalenko KE, Leontyeva MN, Imyanitov EN</i> Comprehensive Treatment of Colorectal Cancer with MSI and BRAF Mutation: From Surgery to Personalized Immune Targeted Therapy. Clinical Case |
| ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ | | HISTORY OF ONCOLOGY |
| <i>Канаев С.В., Новиков С.Н.</i> История радионкологической службы НМИЦ онкологии им. Н.Н Петрова | 1229 | <i>Kanaev SV, Novikov SN</i> History of Radiation Therapy Department in NN Petrov National Medical Research Center of Oncology |
| ЮБИЛЕИ | | ANNIVERSARIES |
| <i>Топузов Э.Э.</i> Профессор Михаил Дмитриевич Ханевич (к 70-летию со дня рождения) | 1239 | <i>Topuzov EE</i> Professor Mikhail Dmitrievich Khanevich (on his 70th birthday) |

**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!

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии», основанный в 1928 г., посвящен изучению злокачественных опухолей различных локализаций и борьбе с ними. Архив, размещенный на официальном сайте журнала, в этом году был дополнен более чем 600 выпусками. В редакционный совет 1928 г. входили выдающиеся онкологи, в т. ч. Петр Александрович Герцен и Николай Николаевич Петров. Периодический научный журнал «Вопросы онкологии» выходил в течение 10 лет (1928–1938) еще до Великой Отечественной войны, а после был заменен на сборники под тем же названием. В журнале 1936 г. были опубликованы труды первого Всесоюзного онкологического съезда. «Вопросы онкологии» как журнал Министерства здравоохранения СССР начал издаваться с 1955 г. по инициативе и под руководством Николая Николаевича Петрова. В редакцию первого номера журнала 1955 г. также вошли великие ученые, в т. ч. Николай Николаевич Блохин, Александр Иванович Раков, Александр Иванович Савицкий, Александр Иванович Серебров. Выдающиеся специалисты и сегодня продолжают успешно представлять редакцию журнала «Вопросы онкологии».

В шести выпусках журнала 2024 г. (два из них специализированные: выпуск № 3 был посвящен борьбе с опухолями женской репродуктивной системы, № 5 — с опухолями желудочно-кишечного тракта) были опубликованы более 120 статей, посвященные актуальным проблемам канцерогенеза, разработке новых методов профилактики, скрининга, диагностики, лечения онкологических новообразований у взрослых и детей, их реабилитации. Вместе с тем доля отклоняемых редколлегией статей в этом году выросла до 40 % от поступивших. Важно отметить, что в 2024 г. рецензентами журнала стали более 100 ученых и клиницистов, которые бескорыстно работали для развития российской онкологии.

В июне этого года распоряжением Минобрнауки России от № 222-р, согласно рекомендациям президиума ВАК, наше издание было включено по шести специальностям в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук: 1.5.4. Биохимия (медицинские науки); 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки); 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки); 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки); 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Мы также рады сообщить о новом виде публикации для наших авторов и читателей — быстрой онлайн-публикации статей вскоре после утверждения материала в печать. Размещение статей «Online first» позволит обеспечить доступ к новейшим результатам исследований; сократить срок публикации статьи (статья может быть процитирована до завершения работы над выпуском); с момента размещения статьи в этом разделе она будет считаться опубликованной. Редакция и далее будет делать все от нее зависящее для развития журнала, чтобы отправка материала становилась понятнее и удобнее.

Искренне надеюсь, что совместные усилия и энтузиазм редакционного коллектива и авторов будут и далее способствовать притоку качественных, интересных и полезных нашим читателям интересных статей, а, главное, накоплению новых знаний о клинической и фундаментальной онкологии.

Традиционно в канун нового 2025 г. от лица всего коллектива редакции журнала «Вопросы онкологии» — рецензируемого специализированного медицинского издания, посвященного изучению злокачественных новообразований и борьбы с ними, от всей души хочу поблагодарить всех авторов, чей труд вносит весомый вклад в развитие журнала.

Безмерно благодарен за плодотворное сотрудничество каждому сотруднику редакции, членам редколлегии и редсовета, нашим рецензентам, которые внесли большой вклад в улучшение качества публикуемых статей в 2024 г., в их числе:

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| акад. НАНА проф. Алиев Д.А. | проф. Голанов А.В. | д.м.н. Покатаев И.А. |
| акад. РАН проф. Ашрафян Л.А. | проф. Горошинская И.А. | проф. Полатова Д.Ш. |
| акад. РАН проф. Багненко С.Ф. | проф. Гришина Е.Е. | д.м.н. Поликарпов А.А. |
| акад. РАН проф. Важенин А.В. | д.м.н. Демидова И.А. | к.м.н. Полторацкий А.Н. |
| акад. РАН проф. Гранов Д.А. | проф. Дженкова Е.А. | проф. Поляков С.Л. |
| акад. НАН РК проф. Кайдарова Д.Р. | д.м.н. Загайнов В.Е. | к.м.н. Попова М.О. |
| акад. РАН, акад. РАО проф. Каприн А.Д. | проф. Зикирходжаев А.Д. | проф. Порханов В.А. |
| акад. РАН проф. Кит О.И. | проф. Канаев С.В. | проф. Протощак В.В. |
| акад. РАН проф. Порханов В.А. | д.м.н. Караваева Т.А. | проф. Прохоров Г.Г. |
| акад. РАН проф. Решетов И.В. | проф. Карачун А.М. | д.м.н. Раджабова З.А.-Г. |
| акад. РАН проф. Солодкий В.А. | проф. Клименко В.Н. | д.м.н. Рассохин В.В. |
| акад. РАН проф. Стилиди И.С. | проф. Коломиец Л.А. | д.м.н. Раскин Г.А. |
| акад. РАН проф. Хатьков И.Е. | к.м.н. Комаров Ю.И. | к.м.н. Раскоша О.В. |
| акад. РАН проф. Чойнзонов Е.Л. | д.м.н. Королева И.А. | проф. Ратников В.А. |
| чл.-кор. РАН проф. Иванов А.М. | д.м.н. Крживицкий П.И. | д.м.н. Рубцова Н.А. |
| чл.-кор. РАН проф. Иванов С.А. | проф. Криворотько П.В. | проф. Семиглазов В.В. |
| чл.-кор. РАН проф. Имянитов Е.Н. | д.м.н. Красильников С.Э. | проф. Семиглазова Т.Ю. |
| чл.-кор. РАН Левченко Е.В. | проф. Кротов Н.Ф. | к.м.н. Семенова А.И. |
| чл.-кор. РАН проф. Моисеенко В.М. | к.м.н. Кудайбергенова | проф. Семенова Е.В. |
| чл.-кор. РАН проф. Орлов С.В. | д.м.н. Кукош М.Ю. | д.м.н. Соболевский В.А. |
| чл.-кор. РАН проф. Семиглазов В.Ф. | д.м.н. Кулева С.А. | д.м.н. Сокуренок В.П. |
| чл.-кор. РАН проф. Трофимова Т.Н. | д.м.н. Кутукова С.И. | д.м.н. Сокольников М.Э. |
| чл.-кор. РАН проф. Хасанов Р.Ш. | проф. Лазарев А.Ф. | д.м.н. Стуков А.Н. |
| проф. Алексеев Б.Я. | проф. Лемехов В.Г. | к.м.н. Телетаева Г.М. |
| проф. Арсеньев А.И. | проф. Литвяков Н.В. | к.м.н. Ткаченко Е.В. |
| к.м.н. Андреев В.В. | д.м.н. Малек А.В. | проф. Топузов Э.Э. |
| к.м.н. Артемьева А.С. | проф. Манукян Н.В. | д.м.н. Точильников Г.В. |
| к.ф.-м.н. Бабаев В.А. | проф. Максимов С.Я. | д.м.н. Трофимова О.П. |
| проф. Багненко С.С. | проф. Манихас Г.М. | Тюкавина Н.В. |
| к.м.н. Багрова С.Г. | проф. Мерабишвили В.М. | Тятков С.А. |
| д.м.н. Балдуева И.А. | проф. Михнин А.Е. | проф. Ульрих Е.А. |
| к.м.н. Балахнин П.В. | к.м.н. Моисеев И.С. | проф. Урманчеева А.Ф. |
| д.м.н. Барчук А.А. | д.м.н. Моисеенко Ф.В. | д.м.н. Утяшев И.А. |
| д.м.н. Бахидзе Е.В. | Назарова Е.А. | проф. Федянин М.Ю. |
| к.м.н. Бессова Н.С. | к.м.н. Науменко Л.В. | д.м.н. Филатова Л.В. |
| проф. Берлев И.В. | д.м.н. Новик А.В. | проф. Ханевич М.Д. |
| д.м.н. Болотина Л.В. | проф. Новиков С.Н. | проф. Хмельевский Е.В. |
| д.м.н. Бредер В.В. | проф. Омельяновский В.В. | проф. Хусейнов З.Х. |
| д.м.н. Бусько Е.А. | проф. Орлов С.В. | к.м.н. Цырлина Е.В. |
| проф. Вальков М.Ю. | проф. Орлова Р.В. | к.п.н. Чулкова В.А. |
| к.м.н. Винокуров А.А. | к.м.н. Павлова Ю.В. | проф. Шавловский М.М. |
| проф. Владимиров Л.Ю. | д.м.н. Панченко В.А. | проф. Шихлярова А.И. |
| д.м.н. Гафтон Г.И. | проф. Петров С.Б. | |
| к.м.н. Глузман М.И. | проф. Пикин О.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*. 2024; 70(6): 1003-1004.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1003-1004

For Citation. Belyaev A.M. Message of the Editor-in-Chief of the journal «Voprosy Onkologii». *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1003-1004.-DOI: (In Rus.). 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1003-1004



© Ю.И. Комаров^{1,2}, А.М. Беляев², Н.Н. Хилько¹, А.И. Ускова¹, Д.А. Денисова¹,
Б.С. Каспаров^{1,2}, А.Е. Андрейченко¹, Ж.В. Хайлова^{3,4}, А.Д. Каприн^{3,5}, В.В. Омеляновский^{6,7,8}

Будущее популяционного скрининга и виртуальный скрининг онкологических заболеваний

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

© Yuriy I. Komarov^{1,2}, Alexey M. Belyaev², Natalia N. Khilko¹, Arina I. Uskova¹, Daria A. Denisova¹,
Boris S. Kasparov^{1,2}, Anna E. Andreychenko¹, Zhanna V. Khailova^{3,4}, Andrey D. Kaprin^{3,5},
Vitaly V. Omelyanovsky^{6,7,8}

The Future of Population Screening and Virtual Cancer Screening

¹ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

³Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁵Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁶Federal State Budgetary Institution Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁷Federal State Budgetary Scientific Institution National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, the Russian Federation

⁸Federal State Budgetary Institution Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Программы скрининга рака молочной железы, шейки матки и колоректального рака доказали свою эффективность в снижении смертности. Однако их успех часто ограничивается доступностью ресурсов, охватом целевой группы населения и способностью системы здравоохранения к лечению пациентов с ранними формами заболеваний. Организованный скрининг, опирающийся на четкие протоколы, стандартизированные интервалы и постоянный мониторинг, представляет собой эффективный подход, однако требует значительных организационных и финансовых усилий. С развитием цифровых технологий возникает новая парадигма — виртуальный скрининг. Эта концепция предполагает

Cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Screening programs for breast, cervical and colorectal cancer have been shown to be effective in reducing mortality. However, their results are often limited by the availability of resources, coverage of the target population and the ability of the health system to help patients with early forms of the disease. While organized screening based on clear protocols, standardized intervals and continuous monitoring is an effective approach, it still requires significant organizational and financial efforts. As digital technologies advance, a new paradigm is emerging: virtual screening. This approach involves using data obtained outside of organized programs, such as instrumental diagnostics and laboratory tests, to identify risk groups and optimize screening strategies. Virtual

использование данных, полученных вне рамок организованных программ, таких как результаты инструментальной диагностики и лабораторных исследований для выявления групп риска и оптимизации стратегий скрининга. Виртуальный скрининг позволяет интегрировать разрозненные данные с помощью технологий машинного обучения и искусственного интеллекта, обеспечивая более точную и персонализированную оценку рисков. Это открывает новые возможности для повышения эффективности и доступности скрининговых программ, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Данная статья акцентирует внимание на важности организованного скрининга и потенциале виртуального скрининга как его дополнения. Обсуждаются ключевые вызовы традиционных программ и пути их преодоления с помощью современных технологий: внедрение искусственного интеллекта и анализа больших данных для повышения эффективности, улучшения прогнозов пациентов и снижения экономического бремени на систему здравоохранения.

Ключевые слова: виртуальный скрининг; онкоскрининг; эффективность скрининговых программ

Для цитирования: Комаров Ю.И., Беляев А.М., Хилько Н.Н., Ускова А.И., Денисова Д.А., Каспаров Б.С., Андрейченко А.Е., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В. Будущее популяционного скрининга и виртуальный скрининг онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1005-1016. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1005-1016

✉ Контакты: Юрий Игоревич Комаров, md.komarov@gmail.com

Введение

Онкологические заболевания представляют собой одну из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2022 г. было зарегистрировано более 20 млн новых случаев рака и около 10 млн смертей от этого заболевания. Ожидается, что число случаев рака продолжит расти, что связано с увеличением продолжительности жизни, урбанизацией и распространением факторов риска, таких как курение, нездоровое питание и низкая физическая активность [1, 2].

Скрининг играет ключевую роль в борьбе с онкологическими заболеваниями, т. к. он позволяет выявлять рак на ранних, часто бессимптомных стадиях. На этом этапе лечение наиболее эффективно, что значительно повышает шансы на выздоровление и снижает смертность [3]. Например, раннее выявление рака молочной железы, шейки матки и колоректального рака с помощью скрининговых программ уже продемонстрировало свою эффективность в снижении смертности в развитых странах [4, 5, 6]. Скрининг не только улучшает прогноз для пациентов, но и снижает экономическое бремя для системы здравоохранения за счет уменьшения затрат на лечение поздних стадий рака [7].

Однако скрининг — это не только инструмент для раннего выявления заболеваний. Он также служит важным элементом профилактической медицины, способствуя повышению осведомленности населения о рисках рака и необходимости регулярного обследования. Участие

screening enables the integration of disparate data using machine learning and artificial intelligence technologies, providing more accurate and personalized risk assessment. It opens up new opportunities to improve the efficiency and accessibility of screening programs, especially in resource-limited settings. This article focuses on the importance of organized screening and the potential of virtual screening to complement it. The discussion will cover key challenges of traditional programs and ways to overcome them with the help of modern technologies, including the introduction of artificial intelligence and big data analytics to increase efficiency, improve patient prognosis and reduce the economic burden on the healthcare system.

Keywords: virtual screening; cancer screening; effectiveness of screening programs

For Citation: Yuriy I. Komarov, Alexey M. Belyaev, Natalia N. Khilko, Arina I. Uskova, Daria A. Denisova, Boris S. Kasparov, Anna E. Andreychenko, Zhanna V. Khailova, Andrey D. Kaprin, Vitaly V. Omelyanovsky. The future of population screening and virtual cancer screening. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1005-1016. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1005-1016

в скрининговых программах позволяет людям более ответственно относиться к своему здоровью, вовремя выявлять предраковые состояния и снижать вероятность развития заболевания [8].

Несмотря на доказанную эффективность, программы скрининга сталкиваются с рядом вызовов. Они включают в себя низкий охват населения, особенно в уязвимых группах, а также проблемы, связанные с ложноположительными и ложноотрицательными результатами, которые могут вызывать ненужный стресс у пациентов или, напротив, приводить к ошибкам диагностики. Кроме того, существует риск избыточной диагностики (гипердиагностики) и ненужного лечения [9, 10].

Таким образом, скрининг онкологических заболеваний представляет собой мощный инструмент, который способен изменить исходы лечения и повысить качество жизни миллионов людей. Однако его эффективность зависит от грамотного внедрения, соблюдения международных рекомендаций и постоянного мониторинга результатов [11]. Внедрение инновационных технологий, таких как искусственный интеллект, и использование данных, полученных в рамках виртуального скрининга, открывают новые горизонты для повышения качества и доступности скрининговых программ.

Фундаментальные основы программ скрининга онкологических заболеваний

Критерии для внедрения программ скрининга были впервые сформулированы Уилсоном и

Юнгнером (Wilson & Jungner) в 1968 г. [12]. Эти критерии, до сих пор используемые в медицинской практике, определяют, для каких заболеваний и при каких условиях целесообразно использовать скрининг. Они включают такие аспекты, как значимость заболевания для общества, наличие эффективных методов лечения, доступность надежных тестов и их экономическая эффективность. Однако с течением времени медицинские технологии и подходы к организации скрининга значительно усложнились. В условиях растущего объема данных, нового понимания рисков и преимуществ скрининга, а также появления современных методов диагностики возникла необходимость пересмотра классических критериев.

В 2022 г. Международное агентство по изучению рака (IARC WHO) опубликовало консенсусный документ, в котором критерии были адаптированы к современным вызовам здравоохранения. В нем представлены четкие и унифицированные требования для определения и реализации организованных программ скрининга рака. Эти критерии направлены на устранение путаницы в терминах и обеспечивают стандартизацию скрининговых программ, что особенно важно для их внедрения и оценки результатов в разных странах [13].

В научной литературе и клинической практике до сих пор существует путаница в терминах, описывающих скрининг. Понятия «популяционный скрининг», «организованный скрининг» и «оппортунистический скрининг» нередко используются взаимозаменяемо, что затрудняет интерпретацию данных исследований и сравнение программ. Организованный скрининг подразумевает систематический процесс, основанный на четких инструкциях или рекомендациях. Он включает широкий охват целевой группы населения, проведение обследований через стандартизованные интервалы и обязательное наблюдение за всеми участниками, включая диагностику и лечение выявленных патологий. Популяционный скрининг фактически является синонимом организованного, но акцентирует внимание именно на массовом охвате населения. Его основная цель — снижение смертности от конкретных заболеваний и / или их осложнений, за счет повышения выявляемости заболеваний на ранних стадиях у как можно большего числа людей [14].

В свою очередь, оппортунистический скрининг проводится вне рамок организованных программ. Это любые обследования, направленные на выявление бессимптомных заболеваний, которые инициируются либо пациентом, либо врачом при визите по другому поводу. Такой подход не охватывает целевые группы

системно и не обеспечивает стандартизации интервалов и методов, что ограничивает его эффективность. В литературе также встречается термин «неорганизованный скрининг», который охватывает любые формы обследований, проводимых без четкой структуры и надзора. К такому виду «скрининга» можно отнести и стимулирование врачей выявлять злокачественные новообразования в рамках диспансеризации и профилактических медицинских осмотров (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.03.2024 № 142н «Об утверждении порядка и условий осуществления денежных выплат стимулирующего характера медицинским работникам за выявление онкологических заболеваний в ходе проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров населения»).

Консенсус IARC WHO вводит ряд обязательных критериев, которые определяют, что такое организованный скрининг (табл. 1). Во-первых, программа должна основываться на протоколе или руководстве, которое описывает целевую группу, интервалы скрининга, используемые тесты, алгоритмы направления на дальнейшее обследование и лечение положительных случаев. Во-вторых, необходима система определения целевой группы населения, например, через медицинские регистры. Также обязательным является наличие системы активного приглашения целевых групп на обследование [15].

На рис. 1 представлены основные компоненты программ скрининга. Определение структуры управления, финансирования и целей программы обеспечивают устойчивость всего процесса. Эффективность программы оценивается заранее установленными показателями, такими как охват населения и качество диагностики. Программа должна предусматривать мониторинг и регулярные аудиты, которые помогают выявлять и устранять слабые места. Система уведомления участников о результатах и повторные приглашения для тех, кто не откликнулся, также являются неотъемлемыми элементами.

Программа скрининга всегда требует тщательного учета соотношения между потенциальной пользой и возможным вредом. С одной стороны, скрининг может существенно снизить заболеваемость и смертность за счет раннего выявления и лечения заболеваний. С другой стороны, существует риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов, избыточной диагностики и ненужного лечения, которые могут привести к физическому, эмоциональному и финансовому бремени для пациентов. Именно поэтому важнейшей задачей является постоянное мониторинг и оценка программ скрининга с целью максимизации их пользы и минимизации вреда.



Рис. 1. Основные компоненты организованной программы скрининга

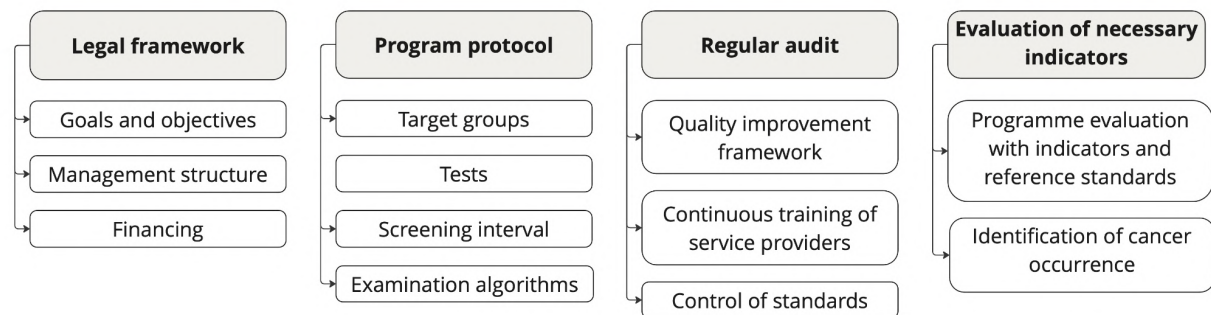


Fig. 1. Key components of an organized screening program

Таблица 1. Основные критерии программ популяционного скрининга

| № | Критерий | Описание |
|----|--|--|
| 1 | Протокол или руководство программы | Описание целевой группы, интервалов скрининга, тестов, алгоритмов направления и ведения случаев для обеспечения единообразия и прозрачности. |
| 2 | Система определения целевой группы | Определение группы людей для скрининга на основе данных о возрасте, поле, факторах риска с использованием регистров и других демографических источников. |
| 3 | Система приглашения на скрининг | Активное приглашение целевой группы с информированием о важности обследования через письма, электронные сообщения или телефонные звонки. |
| 4 | Законодательная основа программы | Утверждение программы органами здравоохранения с определением структуры управления, финансирования, целей и задач для долгосрочной устойчивости. |
| 5 | Оценка эффективности программы | Анализ ключевых показателей, таких как охват, чувствительность, специфичность и снижение смертности, для оценки успеха программы. |
| 6 | Мониторинг и оценка программы | Постоянный контроль всех этапов программы, от приглашения до наблюдения за результатами, с целью выявления и устранения слабых мест. |
| 7 | Система уведомления о результатах | Информирование участников о результатах обследования и предоставление рекомендаций по дальнейшим действиям при положительном результате. |
| 8 | Система повторных приглашений | Напоминания для тех, кто не откликнулся на первое приглашение, чтобы повысить охват программы. |
| 9 | Регулярный аудит программы | Оценка выполнения всех этапов программы, выявление отклонений от стандартов и внедрение корректирующих мер. |
| 10 | Ответственность за качество | Назначение команды или организации, отвечающей за улучшение качества, контроль стандартов и оперативное решение проблем. |
| 11 | Оценка и распространение результатов | Публикация результатов оценки программы, включая охват, выявление заболеваний и их стадии, для обеспечения прозрачности и доверия. |
| 12 | Система повышения качества | Координация и оценка мероприятий с использованием системы обеспечения качества на всех этапах программы. |
| 13 | Протокол, основанный на фактических данных | Руководство, разработанное на основе научных данных и рекомендаций с учетом консенсуса врачей, специалистов и пациентов. |
| 14 | Интегрированная информационная система | Система для связи данных о населении, скрининге и раковых регистрах, позволяющая отслеживать участников и анализировать эффективность программы. |
| 15 | Непрерывное обучение провайдеров* | Регулярное обучение медицинского персонала для поддержания актуальных знаний и навыков проведения скрининга. |
| 16 | Эталонные стандартные показатели | Использование стандартов для объективной оценки эффективности программы и сравнения результатов с национальными и международными нормами. |

* специалисты, которые непосредственно принимают участие в проведении скрининга.

Table 1. Key criteria for population-based screening programs

| № | Name | Description |
|----|---|--|
| 1 | Program protocol or manual | Description of the target group, screening intervals, tests, referral algorithms and case management to ensure consistency and transparency. |
| 2 | Target group definition system | Definition of the population to be screened based on age, gender, risk factors using registries and other demographic sources. |
| 3 | Invitation system for screening | Invitation campaign for the individuals eligible for screening with information about the importance of screening events by letter, e-mail or telephone. |
| 4 | Legal framework | Approval of the program by the health authorities, with definition of the management structure, funding, goals and objectives for the long-term sustainability of the screening program. |
| 5 | Program performance evaluation | Analysis of key indicators such as coverage, sensitivity, specificity and mortality reduction to assess the success of the screening program. |
| 6 | Program monitoring and evaluation | As a minimum, the protocol/guideline should describe: Monitoring and evaluation. |
| 7 | Notification system | Notification of participants of test results and recommendations for further action in case of a positive result. |
| 8 | Recall notification system | Reminders to those who did not respond to the initial invitation to increase the coverage of the screening program. |
| 9 | Regular program audit | Assessment of the implementation of all stages of the program, identification of deviations from standards and implementation of corrective measures. |
| 10 | Quality assessment | Involvement of a team or organization to be responsible for quality assessment, control of standards and prompt resolution of problems. |
| 11 | Evaluation and dissemination of screening program results | Publishing the results of the program evaluation, including coverage, detection of diseases and their stages, to ensure transparency and trust. |
| 12 | Quality improvement framework | Coordination and evaluation of activities using a quality assurance system at all stages of the program. |
| 13 | Evidence-based Protocol | Guidelines developed on the basis of scientific evidence and recommendations, taking into account the consensus of doctors, specialists and patients. |
| 14 | Integrated information system | A system with appropriate links (between population databases, screening information, cancer registries, etc.) for implementation and evaluation of screening. |
| 15 | Continuous training for service providers* | Regular training for service providers to maintain up-to-date knowledge and skills in screening. |
| 16 | Reference standards for the indicators | Use of standards to objectively assess program effectiveness and compare results with national and international norms. |

* professionals directly involved in screening program actions.



Рис. 2. Компоненты информационной системы для программы скрининга

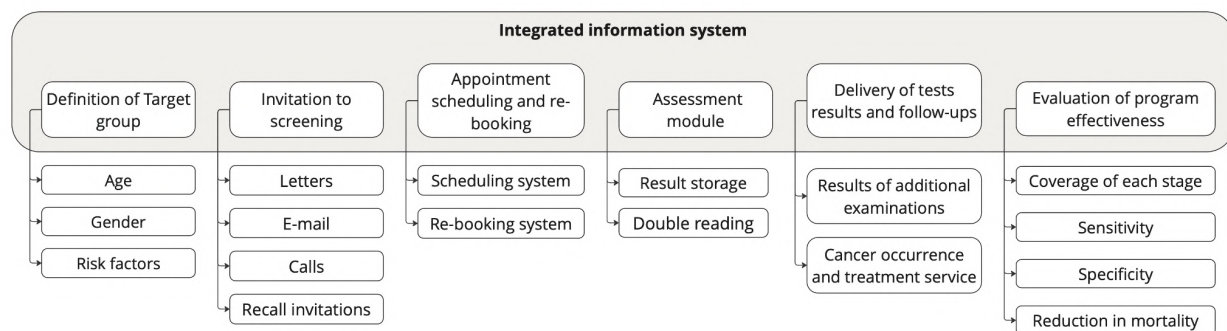


Fig. 2. Components of an integrated information system for a screening program

Контроль качества играет ключевую роль в достижении этой цели. Он включает использование наблюдательных эпидемиологических исследований для анализа и оценки основных индикаторов эффективности и безопасности программы. Такие индикаторы, как охват целевой группы, доля выявленных случаев заболевания на ранних стадиях, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также показатели смертности, позволяют объективно оценить, насколько программа соответствует заявленным целям.

Например, высокий уровень ложноположительных результатов может привести к избыточным диагностическим процедурам, повышая риск ненужных инвазивных вмешательств и связанных с ними осложнений. В то же время низкая чувствительность теста может привести к пропуску заболевания на ранней стадии, что снижает общую эффективность скрининга. Во время проведения эпидемиологических исследо-

ваний можно выявить такие проблемы и предложить способы их устранения.

Эффективный контроль качества включает также анализ показателей охвата населения и соблюдения интервалов скрининга. Недостаточный охват целевой группы или несоблюдение рекомендуемых интервалов могут существенно снизить общий эффект программы. Важно не только привлекать новых участников, но и обеспечивать регулярное прохождение обследований теми, кто уже участвует в программе.

Кроме того, оценка программ скрининга должна учитывать долгосрочные последствия, включая влияние на качество жизни участников. Баланс пользы и вреда зависит не только от медицинских показателей, но и от восприятия скрининга самими пациентами. Для этого необходимо проводить исследования удовлетворенности участников программой, их информированности и уровня стресса, связанного с ожиданием результатов или необходимостью дальнейших обследований.

Таблица 2. Дополнительные критерии программ популяционного скрининга

| № | Критерий | Описание |
|---|---|---|
| 1 | Ответственность за реализацию и координацию программы | За проведение и координацию программы должна отвечать конкретная организация или группа. Это может быть государственный орган, специализированное медицинское учреждение или другая уполномоченная структура. |
| 2 | Соблюдение протоколов медицинскими работниками | Все медицинские работники, участвующие в реализации программы, обязаны строго следовать установленным протоколам и руководствам для обеспечения высокого качества услуг. |
| 3 | Система выявления случаев рака | Программа должна включать механизм выявления и учета случаев рака среди целевой группы населения, например, через популяционный раковый регистр. |
| 4 | Информированное согласие участников | Участники программы должны быть проинформированы о пользе и рисках скрининга. Предоставление информированного согласия обеспечивает осознанное участие. |
| 5 | План повышения осведомленности | Программа должна включать мероприятия по повышению осведомленности целевой группы о важности скрининга, включая кампании в СМИ, образовательные мероприятия и работу с сообществами. |
| 6 | Правовая база для регистрации и связи данных | Программа должна иметь правовую основу для регистрации участников и связи между базами данных, что важно для мониторинга и оценки программы. |
| 7 | Адекватная инфраструктура и ресурсы | Наличие необходимой инфраструктуры, обученного персонала, оборудования и материалов для проведения скрининга, диагностики и лечения. |
| 8 | Справедливый доступ к услугам | Программа должна обеспечивать равный доступ к услугам для всех участников, независимо от их социально-экономического статуса или места проживания. |

Table 2. Additional criteria for population-based screening programs

| № | Name | Description |
|---|---|---|
| 1 | Program implementation and coordination team | A specific organization or group should be responsible for the implementation and coordination of the program. This could be a government agency, a health facility or another authorized body. |
| 2 | Adherence to the screening program protocols by health care professionals | All health care professionals are required to strictly follow established protocols and guidelines to ensure high quality of services. |
| 3 | Cancer occurrence detection system | The program should include a mechanism for detecting and recording cancer occurrence in the target population (e.g., population-based cancer registry). |
| 4 | Informed choice | Program participants should be informed of the benefits and harms of screening events. Informed consent ensures conscious participation. |
| 5 | Increasing awareness | The program should include activities to raise awareness of the importance of screening events among the target population, including media campaigns, educational events and community outreach. |
| 6 | Legal framework | The program should have a legal framework for registration of participants, collecting data and data linkages. |
| 7 | Adequate infrastructure and resources | Availability of the necessary infrastructure, trained team, equipment and supplies for delivery of screening, diagnostics and treatment services. |
| 8 | Equitable access to services | The program should ensure equal access to services for all participants, regardless of their socioeconomic status or place of residence. |

Таким образом, постоянный контроль качества и использование наблюдательных эпидемиологических исследований являются неотъемлемыми компонентами организованных программ скрининга. Для осуществления популяционного скрининга необходима информационная система, в которую включены компоненты программы (рис. 2). Они обеспечивают систематическую оценку пользы и вреда, что позволяет своевременно корректировать программу и улучшать её эффективность, снижая при этом возможные риски для участников.

Помимо этого, консенсус выделяет дополнительные критерии (табл. 2), которые обеспечивают более глубокую интеграцию программы в систему здравоохранения. В программе должна быть система для отслеживания случаев рака, например, через популяционный раковый регистр или систему оплаты медицинской помощи. Участники должны получать полную информацию о возможных рисках и выгодах скрининга и давать информированное согласие. Для повышения осведомленности и вовлеченности населения программа должна включать мероприятия по информированию и поощрению участия.

Программа должна быть поддержана соответствующей правовой базой, которая позволяет регистрировать данные участников и связывать их с другими медицинскими базами, такими как раковые регистры. Для её реализации требуется адекватная инфраструктура, включая обученный персонал, оборудование и материалы. Также важно обеспечить справедливый доступ к услугам, чтобы устранить социальные и экономические барьеры.

Ключевую роль в успехе программы играет непрерывное обучение медицинских работников. Кроме того, все аспекты программы должны быть интегрированы в информационную систему, которая обеспечивает связь между базами данных, что позволяет отслеживать участников и проводить оценку эффективности. Оценка программы осуществляется на основе эталонных стандартных показателей, а результаты регулярно публикуются и широко распространяются, способствуя прозрачности и повышению доверия к скринингу.

Виртуальный скрининг: новый подход к использованию медицинских данных

Современные программы скрининга рака широко используют диагностические методы, изначально разработанные или используемые для других медицинских целей. Так, колоноскопия, которая сегодня является золотым стандартом в скрининге колоректального рака, часто применяется для диагностики воспалительных и дру-

гих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Низкодозная компьютерная томография (НДКТ), используемая в скрининге рака легкого, также служит инструментом для диагностики инфекционных поражений легких и оценки состояния коронарных сосудов. Подобным образом, тесты на уровень простатспецифического антигена (ПСА), анализ кала на скрытую кровь, маммография и МРТ молочных желез могут применяться вне рамок организованных программ, в контексте оппортунистического или неорганизованного скрининга. Это хаотичное использование снижает эффективность методов, затрудняет систематический анализ их результатов и мешает реализации комплексного подхода к скринингу.

Прогресс цифровых технологий в медицине открыл новые возможности для обработки и анализа медицинских данных. Каждое диагностическое обследование оставляет цифровой след, который может быть использован в будущем. Объем таких данных стремительно растет, охватывая все большее количество людей. Однако в большинстве случаев эти данные остаются неструктурированными и нестандартизированными. Они хранятся в разрозненных системах и не интегрируются в организованные программы скрининга, что ограничивает их потенциальную пользу.

Для решения этой проблемы мы предлагаем концепцию виртуального скрининга. Виртуальный скрининг — это использование уже выполненных для других целей медицинских исследований и полученных в ходе них данных, в т. ч. результатов лучевой диагностики, вместо первичных обследований для скрининга различных заболеваний. Таким образом, виртуальный скрининг включает в себя сбор, структуризацию, стандартизацию и анализ данных, полученных в ходе диагностических обследований, проведенных вне рамок организованных программ скрининга.

Этот подход позволяет использовать уже существующие медицинские данные для принятия решений в рамках организованных программ без необходимости приглашения пациентов на дополнительные обследования. При этом важно отметить необходимость тщательного контроля за внесением соответствующих правок в информированные согласия для пациентов. Виртуальный скрининг может существенно повысить эффективность скрининговых программ, оптимизировать их затраты и улучшить качество принимаемых решений. Ключевой особенностью виртуального скрининга является его способность интегрировать разрозненные данные для уточнения групп риска, оптимизации интервалов между обследованиями и выбора наиболее под-

ходящих методов диагностики для различных категорий пациентов. Например, данные о ранее проведенной колоноскопии или маммографии могут быть использованы для определения необходимости и сроков повторного обследования, минимизируя избыточные исследования и снижая нагрузку на систему здравоохранения.

Виртуальный скрининг базируется на нескольких фундаментальных компонентах (рис. 3):

1. Система сбора данных обследований. Автоматизированный сбор данных из различных источников, включая электронные медицинские карты, лабораторные системы и другие источники.

2. Система контроля качества данных. Верификация точности и полноты полученных данных для обеспечения их надежности.

3. Структуризация, сопоставление и стандартизация данных. Преобразование данных в единый формат, что делает их сопоставимыми и удобными для последующего анализа.

4. Использование стандартизированных наборов данных для виртуального скрининга и выявления патологий.

5. Валидация алгоритмов автоматизации. Разработка и тестирование алгоритмов, которые позволяют автоматизировать все вышеперечисленные этапы, включая сбор, структуризацию и анализ данных.

Если описывать эти категории подробнее, то прогресс в области цифровых технологий, хранения и обработки данных делает возможным создание систем, обеспечивающих сбор, анализ

и стандартизацию данных. Система сбора данных обследований позволяет аккумулировать информацию из различных источников. Важным компонентом этой системы является контроль качества данных. Неполные или неточные данные могут существенно снизить эффективность программы скрининга, поэтому их своевременная верификация имеет критическое значение. С учетом этого, мы можем предположить, что виртуальный скрининг может позволить проводить исследования не среди всех людей, которые выполнили соответствующее обследование, а только среди групп высокого риска.

После сбора и верификации данные проходят этап структуризации и стандартизации, что позволяет привести их к единому формату. Стандартизованные данные и алгоритмы позволяют выявлять необходимые патологии.

Оценка эффективности организованных программ с использованием данных виртуального скрининга включает анализ ключевых показателей: чувствительности и специфичности. Виртуальный скрининг предоставляет возможность снизить затраты на реализацию программы за счет сокращения избыточных процедур и более рационального распределения ресурсов. В рамках виртуального скрининга возможно проводить тестирование новых методов обработки данных, применять различные модели искусственного интеллекта, а также формировать уточняющие требования критериев для популяционного скрининга злокачественных новообразований.



Рис. 3. Компоненты виртуального скрининга

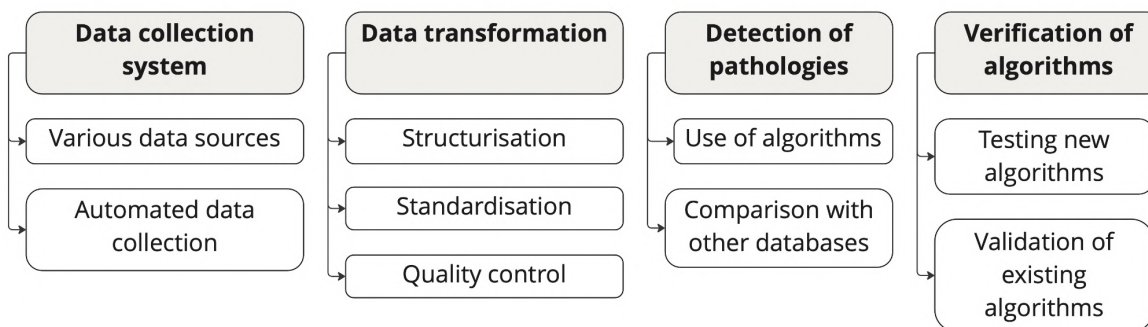


Fig. 3. Components of virtual screening

Важным аспектом является возможность автоматизировать все этапы виртуального скрининга: от сбора данных до их анализа и интерпретации. Автоматизация процессов позволяет существенно сократить время и ресурсы, необходимые для обработки больших объемов данных, а также минимизировать человеческий фактор. Это делает возможным более широкое внедрение технологий виртуального скрининга в практику здравоохранения.

Роль искусственного интеллекта в виртуальном скрининге

Искусственный интеллект (ИИ) играет ключевую роль в реализации концепции виртуального скрининга, обеспечивая автоматизацию, точность и эффективность на каждом этапе. Рассмотрим, как цифровые технологии, в т. ч. и ИИ, и другие инструменты обработки цифровых решений (далее ИИ) способствуют выполнению основных компонентов виртуального скрининга.

1. Система сбора данных обследований

ИИ обеспечивает автоматизированный сбор и интеграцию данных из различных источников, таких как электронные медицинские карты и лабораторные системы. С помощью методов машинного обучения (machine learning — ML) и обработки естественного языка (Natural Language Processing — NLP) ИИ может извлекать данные даже из неструктурированных текстовых документов, таких как медицинские записи или результаты обследований.

2. Система контроля качества данных

ИИ играет важную роль в верификации точности и полноты данных. С помощью алгоритмов обнаружения аномалий и предсказательной аналитики ИИ может автоматически выявлять и исправлять ошибки или пропуски в данных. Например, если определенные показатели обследования отсутствуют или выходят за пределы нормальных значений, ИИ может сигнализировать о необходимости проверки или исправления. Это повышает надежность данных, что критически важно для принятия обоснованных решений в рамках скрининговых программ.

3. Структуризация и стандартизация данных

ИИ помогает преобразовывать разнородные данные в единый формат, обеспечивая их совместимость и удобство для анализа. Алгоритмы ИИ могут автоматически размечать данные из различных источников в стандартные форматы, а также проводить их очистку и дополнение. Это позволяет создать унифицированные датасеты, которые можно использовать для последующего анализа. ИИ также может автоматически сопоставлять медицинские термины и коды с международными стандартами (например, МКБ или SNOMED).

4. Помощь при выявлении патологий

ИИ позволяет при одном исследовании выявлять разные патологии. Например, при применении ИИ на выявление злокачественных новообразований в легких можно выявить патологические изменения в сердечно-сосудистой системе. ИИ позволяет показать область, которая должна быть дополнительно оценена врачом. Это позволит увеличить выявление сопутствующей патологии и не пропустить жизненно-важную патологию у пациента.

5. Оценка различных показателей

ИИ позволяет анализировать ключевые показатели эффективности скрининга, такие как чувствительность, специфичность и частота ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Алгоритмы машинного обучения могут использовать стандартизированные наборы данных для проведения сложных многомерных анализов, которые вручную выполнить было бы затруднительно. ИИ также способен выявлять скрытые закономерности и тренды, что помогает улучшать методы скрининга и адаптировать их под особенности целевых групп населения.

Примеры исследований с использованием виртуального скрининга

Одним из ярких примеров применения виртуального скрининга является исследование, проведенное в Красноярском крае [15]. Оно показало, как искусственный интеллект (ИИ) может использовать данные компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, выполненные по причинам, не связанным с раком легкого, для выявления онкологических заболеваний. Исследование охватывало 10,500 КТ, проведенных у пациентов с COVID-19. Алгоритм ИИ Chest-IRA анализировал снимки и выявлял узловые образования объемом более 100 мм³.

Из 10 500 случаев алгоритм выделил 484 пациента с подозрительными образованиями. После проверки и исключения 129 случаев с проблемами деанонимизации было подтверждено 355 случаев, из которых 252 имели высокую или среднюю вероятность рака легкого. В результате дальнейшего анализа и гистологической верификации подтвердились 100 случаев рака легкого. Из них 35 находились на ранних стадиях (I–II), а 65 — на более поздних стадиях (III–IV). В двух случаях диагноз был поставлен впервые, что подчеркивает значимость применения ИИ для выявления ранее не диагностированных заболеваний.

Экономический анализ продемонстрировал значительную выгоду. Использование ИИ позволило сэкономить 2,43 млн руб. на оплату труда радиологов и сэкономить региональному

бюджету 8,22 млн руб. за счет снижения затрат на лечение поздних стадий рака. Общий экономический эффект, включая стоимость спасенных лет жизни, составил 183,9 млн руб. за пятилетний период.

Это исследование подчеркивает, что использование ИИ для анализа КТ, выполненных не в целях популяционного скрининга, может значительно повысить эффективность раннего выявления рака легкого. Виртуальный скрининг не только улучшает результаты диагностики, но и способствует значительной экономии ресурсов, обеспечивая при этом высокую точность и индивидуализированный подход к пациентам.

Другим интересным примером применения технологий виртуального скрининга является исследование, которое объединило видеозаписи колоноскопий из облачного хранилища с данными пациентов из электронных медицинских карт [16]. Исследование охватило 28 611 колоноскопий, выполненных за определенный период, из которых 21 170 видеозаписей, относящихся к 20 420 уникальным пациентам, были успешно сопоставлены с данными из электронных медицинских карт. Среди пациентов было 54,2 % мужчин, а медианный возраст составил 58 лет.

Для идентификации видеозаписей использовались временные метки и номера процедурных кабинетов. Разработанный алгоритм показал высокую точность: в случайной выборке из 100 видео все сопоставления с медицинскими данными были подтверждены вручную. Всего анализ охватывал 489,721 мин. записей колоноскопий, выполненных 50 эндоскопистами (медианное количество процедур на одного врача — 214). Основные показания к процедурам включали скрининг полипов (47,3 %), наблюдение (28,9 %) и воспалительные заболевания кишечника (9,4 %).

Видео использовались для выделения ключевых моментов процедур, в среднем по 8,5 фрагментов на одну колоноскопию. Это позволило создавать наборы данных для обучения алгоритмов машинного обучения, которые могли бы оценивать клинические исходы на основе видеоматериалов и связанной медицинской информации.

Исследование демонстрирует, как интеграция видеозаписей эндоскопических процедур с данными пациента может способствовать развитию алгоритмов машинного обучения для анализа больших данных. Такой подход открывает новые возможности для более точной диагностики в рамках программ скрининга.

Наконец, еще одно исследование, проведенное в Новой Зеландии, демонстрирует высокую распространенность оппортунистического скрининга рака простаты с использованием теста на простатспецифический антиген (ПСА) [17]. Исследование охватывало данные 311 725 мужчин,

которые в течение 10 лет (с 2008 по 2017 гг.) прошли в общей сложности 1 208 214 тестов на ПСА. Средний возраст на момент первого теста составлял 55,2 года, и в среднем каждый мужчина проходил около четырех тестов.

Исследование показало, что 87 % мужчин в возрасте от 40 до 79 лет прошли хотя бы один ПСА-тест в рамках оппортунистического скрининга. Среди мужчин в возрастной группе от 50 до 69 лет 65 % регулярно проходили тесты каждые два года. При этом мужчины, которые проходили три и более тестов, имели значительно более высокий риск диагноза рака простаты.

Эти данные указывают на то, что практика оппортунистического скрининга в регионе значительно шире, чем предполагают официальные рекомендации. Это вызывает вопросы о качестве процесса информирования пациентов и достаточности ресурсов для обеспечения такого уровня тестирования. Исследование подчеркивает необходимость более организованного подхода к скринингу, что может быть улучшено за счет использования технологий виртуального скрининга и более эффективного распределения ресурсов.

Будущее виртуального скрининга

Исследования в области виртуального скрининга должны быть направлены на интеграцию ИИ, технологий анализа больших данных в существующие программы скрининга. При этом виртуальный скрининг должен основываться на репрезентативных базах данных, которые включают данные инструментальной диагностики, клинические показатели и лабораторные исследования, потенциально собранные в нескольких медицинских организациях.

Основные задачи будущих исследований должны включать несколько этапов. Во-первых, необходимо исследовать ключевые характеристики и параметры баз данных, которые требуются для проведения виртуального скрининга. Это включает анализ структуры данных, их полноты и релевантности для задач скрининга. Следующим шагом является сбор и формирование баз данных, которая будет использоваться для обучения и тестирования ИИ. Результаты работы алгоритмов проходят валидацию на основе не только медицинских показателей, но и экспертных заключений, что обеспечивает их надежность и применимость в клинической практике. Финальным этапом является оформление результатов и разработка рекомендаций по внедрению виртуального скрининга в рамках уже организованных программ.

Решение вопросов, касающихся получения информированного согласия, а также установления нормативной базы и правил обмена данными

между медицинскими организациями и системами, является неотъемлемой частью работы по внедрению виртуального скрининга.

Ожидается, что исследования приведут к созданию комплексного подхода к внедрению цифровых технологий в системы профилактики и диагностики. Это позволит не только улучшить качество скрининговых программ, но и снизить затраты за счет оптимизации процессов и снизить вред от проведения лишних обследований. Практическая значимость таких исследований заключается в том, что подходы и технологии, разработанные в рамках виртуального скрининга онкологических заболеваний, могут быть адаптированы для различных направлений здравоохранения и регионов. Это обеспечит масштабируемость решений и возможность их использования в широком спектре медицинских учреждений. Будут разработаны цифровые продукты, адаптированные к потребностям отдельных, не только онкологических медицинских учреждений, которые могут использоваться для скрининга и прогнозирования рисков развития различных заболеваний на основании уже выполненных обследований.

Внедрение таких технологий позволит повысить доступность качественной медицинской помощи, обеспечить более точное выявление заболеваний на ранних стадиях и улучшить прогнозы для многих заболеваний, а также снизить общую смертность.

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».

Financing

This study was supported by the grant № FSER-2022-0013 of the National Project «Science and Universities».

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, подборе и анализе литературы, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, literature selection and analysis for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. World Health Organization. 2024.-URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services> (30.10.2024).

2. Cancer today. International Agency for Research on Cancer (IARC): World Health Organization.-URL: <https://gco.iarc.fr/today/en/> (30.10.2024).

3. Барчук А.А., Гарага К.Э., Тарков С.А., et al., Эффективность скрининга онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(4): 557-567.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-557-567>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/742>. [Barchuk A., Gagua K., Tarkov S., et al. The effectiveness of screening for cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(4): 557-567.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-557-567>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/742>. (In Rus)].

4. Kerlikowske K., Grady D., Rubin S.M., et al. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA*. 1995; 273(2): 149-154.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520260071035>.-URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/385823>.

5. Bretthauer M., Løberg M., Wieszczy P., et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387: 1547-1556.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208375>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208375>.

6. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., et al. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sexual Medicine Reviews*. 2020; 8(1): 28-37.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>.-URL: <https://academic.oup.com/smr/article/8/1/28/6812651>.

7. Lew J.B., St John D.J.B., Xu X-M., et al. Long-term evaluation of benefits, harms, and cost-effectiveness of the National Bowel Cancer Screening Program in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health*. 2017; 2(7): e331-e340.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30105-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30105-6). URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(17\)30105-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(17)30105-6/fulltext).

8. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer. *JAMA*. 2024; 331(22): 1918-1930.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5534>.-URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2818283>.

9. Dunn B.K., Woloshin S., Xie H., et al. Cancer overdiagnosis: a challenge in the era of screening. *Journal of the National Cancer Center*. 2022; 2(4): 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.08.005>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266700542200059X?via%3Dihub>.

10. Black W.C. Overdiagnosis: an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(16): 1280-1282.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.16.1280>.-URL: <https://academic.oup.com/jnci/article/92/16/1280/2905911>.

11. Барчук А.А., Раскина Ю.В., Смирнова О.В., et al. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление. *Общественное здоровье*. 2021; 1(1): 19-31.-DOI: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31>.-URL: <https://ph.elpub.ru/jour/article/view/5>. [Barchuk A.A., Raskina Yu.V., Smirnova O.V., et al. Cancer screening at the level of state programs: review, recommendations and management. *Public Health*. 2021; 1(1): 19-31.-DOI: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31>.-URL: <https://ph.elpub.ru/jour/article/view/5>. (In Rus)].

12. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: *World Health Organization*. 1968.-URL: <https://iris.who.int/handle/10665/37650>.

13. Zhang L., Carvalho A.L., Mosquera I., et al. An international consensus on the essential and desirable criteria for

- an “organized” cancer screening programme. *BMC Medicine*. 2022; 20(1): 101.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02291-7>.-URL: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02291-7>.
14. Барчук А.А., Беляев А.М., Филочкина А.В., et al. Скрининг рака и смертность. *Практическая онкология*. 2016; 17(4): 228-246.-DOI: <https://doi.org/10.31917/1704228>.-URL: <https://practical-oncology.ru/articles/23.pdf>. [Barchuk A., Belyaev A., Filochkina A., et al. Cancer screening and mortality. *Practical Oncology*. 2016; 17(4): 228-246.-DOI: <https://doi.org/10.31917/1704228>.-URL: <https://practical-oncology.ru/articles/23.pdf> (in Rus)].
 15. Зукров Р.А., Сафонцев И.П., Клименок М.П., et al. Выявление новых случаев рака легкого с помощью искусственного интеллекта: клиническая и экономическая оценка ретроспективного анализа результатов компьютерной томографии через 2 года после пандемии COVID-19. *Digital Diagnostics*. 2024; 5(4).-DOI: <https://doi.org/10.17816/DD630885>.-URL: <https://jdigitaldiagnostics.com/DD/article/view/630885>. [Zukov R., Safontsev I., Klimenok M., et al. Artificial intelligence in lung cancer detection: clinical and economic assessment of retrospective CT analysis two years post-COVID-19 pandemic. *Digital Diagnostics*. 2024; 5(4).-DOI: <https://doi.org/10.17816/DD630885>.-URL: <https://jdigitaldiagnostics.com/DD/article/view/630885>. (In Rus)].
 16. Keswani R.N., Byrd D., Vicente F.G., et al. Amalgamation of cloud-based colonoscopy videos with patient-level metadata to facilitate large-scale machine learning. *Endoscopy International Open*. 2021; 9(2): E233-E238.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1326-1289>.-URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1326-1289>.
 17. Matti B., Zargar-Shoshtari K. Opportunistic prostate cancer screening: a population-based analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020; 38(5): 393-400.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.12.009>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S107814391930496X?via%3Dihub>.

Поступила в редакцию / Received / 26.11.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 01.12.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

- Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3256-0451>.
 Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.
 Наталья Николаевна Хилько / Natalia N. Khilko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3968-6062>.
 Арина Игоревна Ускова / Arina I. Uskova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2775-4462>.
 Дарья Алексеевна Денисова / Daria A. Denisova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-8288-4083>.
 Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.
 Анна Евгеньевна Андрейченко / Anna E. Andreychenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6359-0763>.
 Жанна Владимировна Хайлова / Zhanna V. Khailova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3258-0954>.
 Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.
 Виталий Владимирович Омеляновский / Vitaly V. Omelyanovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>.





© С.А. Кулева^{1,2}, А.П. Карицкий¹, О.Е. Лавринович¹, Ю.А. Татищева¹

Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana A. Kulyova^{1,2}, Andrey P. Karitsky¹, Olga E. Lavrinovich¹, Yulia A. Tatishcheva¹

Prerequisites for the Creation of a Program to Preserve Fertility in Children with Cancer

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

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Успехи, достигнутые в терапии злокачественных опухолей у детей, привели к определенным проблемам у излеченных пациентов во взрослой жизни. Это связано с отдаленными последствиями противоопухолевого лечения. Особенно актуальным стал вопрос гонадотоксичности и снижения фертильности. На сегодня сохранение фертильности и детская онкология — это два «мира», которые постепенно сближаются. Варианты сохранения фертильности в перипубертатном и постпубертатном периоде хорошо известны и включают криоконсервацию яйцеклеток, эмбрионов или спермы. Методы сохранения фертильности в препубертатном периоде пока рассматриваются как экспериментальные. Многочисленные поиски активных исследований направлены на разработку технологий, которые позволят созревать незрелым яйцеклеткам и сперматозоидам и использовать их для рождения потомства в будущем. Кроме того, процедуры сохранения фертильности с медицинской точки зрения все-таки считаются необязательными, и родителям пациента нередко необходимо принять решение еще об одном, порой инвазивном, вмешательстве или преодолеть определенные этические проблемы.

Ключевые слова: дети; подростки; злокачественные опухоли; сохранение фертильности

Для цитирования: Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1017-1026.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026

✉ Контакты: Кулева Светлана Александровна, Kulevadoc@yandex.ru

В последние годы число выживших пациентов после перенесенного злокачественного заболевания постоянно увеличивается, благодаря выявлению опухолей на ранних стадиях с использованием высокоточных методов визуализации, прогрессу в лечении с использованием мультидисциплинарного подхода и внедрению новых терапевтических опций. Пятилетняя вы-

живаемость детей и подростков, больных раком, значительно улучшилась за последние десятилетия, составив почти 82 % для всех типов опухолей (в 60-х гг. прошлого века она не превышала 28 %) [1].

На рис. 1 представлены показатели общей выживаемости больных в зависимости от возраста и пола ребенка. Самый высокий по-

Keywords: children; adolescents; cancer; fertility preservation

For Citation: Svetlana A. Kulyova, Andrey P. Karitsky, Olga E. Lavrinovich, Yulia A. Tatishcheva. Prerequisites for the creation of a program to preserve fertility in children with cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1017-1026. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1017-1026

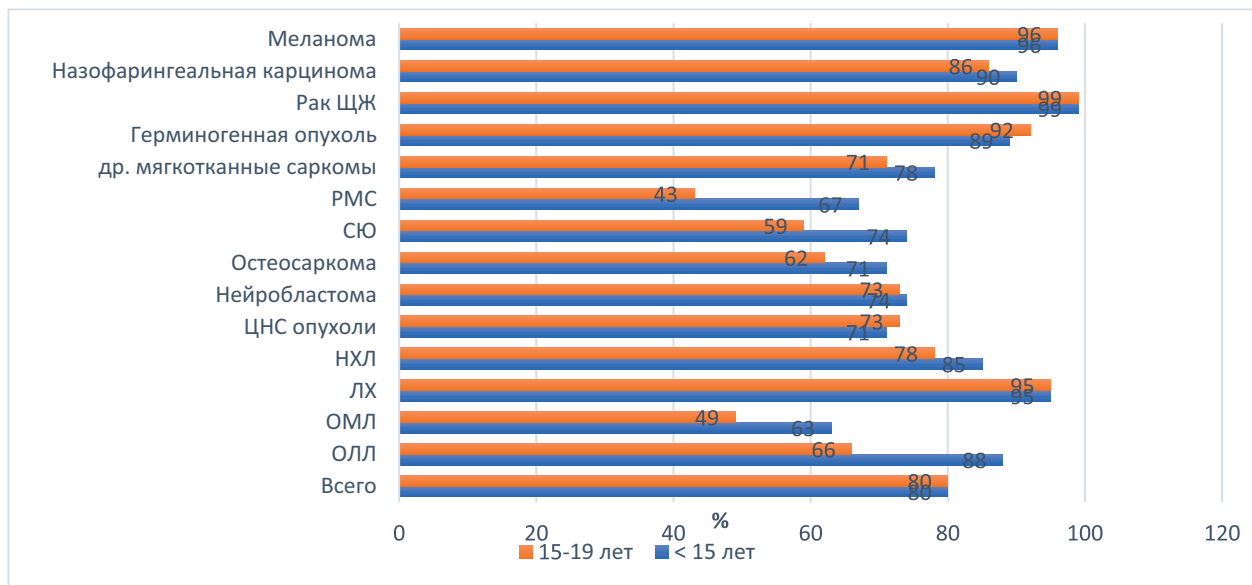


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости детей со злокачественными заболеваниями
Fig. 1. Indicators of 5-year survival of children with malignant diseases

казатель отмечен у детей до 15 лет с раком щитовидной железы (ЩЖ), меланомой, лимфомой Ходжкина (ЛХ), назофарингеальной карциномой, герминогенной опухолью и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Наихудшие результаты выявлены в группах с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и рабдомиосаркомой (РМС). В подростковом периоде 5-летняя выживаемость при ОЛЛ, саркоме Юинга (СЮ), остеосаркоме и ОМЛ несколько ниже, по сравнению с когортой детей младшего возраста.

Следует отметить, что результаты лечения зависят не только от варианта злокачественного заболевания и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик (возраст, пол, этническая принадлежность пациента), социально-экономических условий страны проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (степень дифференцировки, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики злокачественного процесса).

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Эта популяция представляется уникальной, что обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, используя исключительные данные этих пациентов, можно изучить природу механизмов и причин, которые привели к онкологическому заболеванию. С внедрением технологий секвенирования ускорилось развитие исследований по выявлению генов, с мутациями которых связаны синдромы предрасположенности к раку. Это открывает более широкие возможности для генетического тести-

рования. Теперь ни для кого не секрет, что рак является результатом множественных изменений в ДНК опухолевой клетки, включая точечные мутации, изменения числа копий и подавление экспрессии генов эпигенетическими изменениями. Большинство этих изменений происходят в клетках, которые дают начало опухолевому росту (соматические мутации), и не передаются по наследству. Лишь небольшое количество случаев детских опухолей являются наследственно-обусловленными. Наследственный рак в этом случае подразумевает генетическое изменение, которое передано ребенку от родителя или представляло собой новую конституциональную мутацию, возникшую в половой клетке до оплодотворения, называемую как событие *de novo*.

Во-вторых, у клиницистов появилась возможность изучать отдаленные последствия применявшегося противоопухолевого лечения (лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ)), т. е. своеобразной «платы за жизнь» по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав группу по изучению отдаленных последствий противоопухолевого лечения — Late Effects Study Group [2]. Если при становлении детской онкологии как научной дисциплины (50-е годы прошлого столетия) основной целью было излечение любой ценой, то с развитием методов терапии и стабилизацией отдаленных результатов на достаточно высоком уровне настало время обратить внимание и на цену, которую приходится платить пациенту за излечение [3]. С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, в т. ч. ранние смерти, вторые опухоли,

дисфункции органов, отставание в росте, нарушения фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни [4]. Поскольку сравнительно молодой возраст пациентов предполагает продолжительную жизнь излеченных, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения предпринимавшейся терапии (ЛТ, ПХТ).

В 2020 г. сеть педиатрических инициатив (PIN — Pediatric Initiative Network) Консорциума по онкофертильности создала рабочую группу, включившую 27 клиницистов и исследователей из 15 учреждений, которым было поручено провести обзор литературы и выработать консенсус относительно уровней гонадотоксического риска, связанного с воздействием противоопухолевого лечения [5]. Изучению подверглись опция «химиотерапия» (влияние алкилирующих препаратов и тяжелых металлов в обычных схемах и высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)). Данные методы были выбраны в связи с включенной в исследование когортой пациентов, у которых был верифицирован диагноз гемобластоза (лимфома, лейкоз), и на основании литературных сведений о наибольшей их гонадотоксичности, впоследствии снижающей фертильность пациентов.

Уровни риска гонадной дисфункции/бесплодия были рассчитаны с использованием системы стратификации риска PIN для девочек и мальчи-

ков (табл. 1, 2). Высокий риск развития гонадной недостаточности имело лечение, включавшее алкилирующие препараты в дозах, превышающих 8 мг/м² у девушек, 12 г/м² — у препубертатных девочек и 4 г/м² — у мальчиков, а также ВДПХТ с ТГСК (с миелоаблативными режимами или режимами пониженной интенсивности), в режимы кондиционирования которых входил хотя бы один алкилирующий препарат и тотальное облучение тела (ТОТ). Рассматривая варианты лучевой терапии, в группу высокого риска infertility были стратифицированы пациенты, в поля облучения которых включались гонады: 15 Гр или выше — у препубертатных девочек, 10 Гр или выше — у пубертатных девушек и 4 Гр или выше — у мальчиков (табл. 1, 2).

Всего было рассмотрено 26 протоколов с 97 группами риск-адаптированного лечения. В целом, 53,8 % (14/26) протоколов лечения лейкозов и лимфом имели, по крайней мере, одну терапевтическую группу, в которой пациенты были стратифицированы в когорту повышенного риска гипогонадизма. В 53,8 % протоколов (14/26) повышенный риск имели мальчики, в 23,1 % (6/26) — девушки и в 15 % (4/26) — препубертатные девочки [5].

Данное исследование включало только пациентов с гемобластозами и не охватывало детей с солидными опухолями. Кроме того, дакарбазин, который также является алкилирующим препаратом, в публикации не имеет коэффициента

Таблица 1. Риск развития бесплодия у девочек
Table 1. Risk of infertility in girls

| Причины | | Низкий риск | Средний риск | Высокий риск |
|------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Алкиляторы* | Препубертат ^Σ | < 8 г/м ² | 8-12 г/м ² | > 12 г/м ² |
| | Пубертат ^Σ | < 4 г/м ² | 4-8 г/м ² | > 8 г/м ² |
| Тяжелые металлы | | Цисплатин, карбоплатин | | |
| ТГСК | | | | Алкилятор + ТОТ |
| ЛТ яичника | Препубертат ^Σ | | < 15 Гр | ≥ 15 Гр |
| | Пубертат ^Σ | | < 10 Гр | ≥ 10 Гр |
| ЛТ гипоталамуса ^Σ | | 22–29,9 Гр | 30–39,9 Гр | ≥ 40 Гр |

*Алкилятор — алкилирующий препарат, Σ — кумулятивные дозы.

Таблица 2. Риск развития бесплодия у мальчиков
Table 2. Risk of infertility in boys

| Причины | | Низкий риск | Средний риск | Высокий риск |
|------------------------------|--|------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Алкиляторы* ^Σ | | < 4 г/м ² | | ≥ 4 г/м ² |
| ТГСК | | | | Алкилятор + ТОТ |
| Тяжелые металлы ^Σ | | Цисплатин, карбоплатин | Цисплатин > 500 мг/м ² | |
| ЛТ яичка ^Σ | | 0,2–0,5 Гр | 0,7–3,9 Гр | ≥ 4 Гр |
| ЛТ гипоталамуса ^Σ | | 26–29,9 Гр | 30–39,9 Гр | ≥ 40 Гр |
| Операция | | | Забрюшинная лимфодиссекция | |

*Алкилятор — алкилирующий препарат; Σ — кумулятивные дозы.

Таблица 3. Факторы риска инфертильности после лечения ЛХ [6]

Table 3. Risk factors for infertility after HL treatment [6]

| Признак | AUC | 95 % доверительный интервал | p |
|---|-------|-----------------------------|----------|
| Возраст ≥ 12 лет | 0,716 | 0,574–0,833 | 0,0378 |
| 3-я группа риска | 0,758 | 0,620–0,866 | 0,0102 |
| Доза ЦФ ≥ 2 г/м ² | 0,799 | 0,665–0,898 | 0,0001 |
| Доза прокарбазина ≥ 3 г/м ² | 0,833 | 0,703–0,922 | < 0,0001 |
| Облучение ниже диафрагмы | 0,726 | 0,585–0,841 | 0,0017 |

Примечание: AUC — Area Under Curve — площадь под ROC кривыми.

конверсии в эквивалентную дозу циклофосфида (ЦФ), в связи с чем он был отмечен как препарат неизвестного риска, хотя, согласно литературным данным, он обладает определенной гонадотоксичностью.

В отечественном исследовании С.А. Кулевой и Д.Н. Курочкиной (2022) анализу подверглась когорта пациентов с лимфомой Ходжкина, получившая два терапевтических протокола с разными кумулятивными дозами химиопрепаратов [6]. Проведенный ROC (ROC — кривая; англ. Receiver operating characteristic — операционная характеристика приемника) анализ выявил шесть прекоцептивных факторов риска, играющих роль в развитии гипогонадизма, в т. ч. и пубертатный возраст пациента, интенсификация программы с проведением шести циклов полихимиотерапии (третья группа риска при стратификации объема противоопухолевого лечения), кумулятивная доза ЦФ — 2 г/м² и выше, прокарбазина — 3 г/м² и выше и облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы (табл. 3).

Это дало возможность авторам создать шкалу риска инфертильности, выделив 3 градации: группу низкого риска, группу внимания и группу повышенного внимания. Шкала позволила стандартизировать консультирование по вопросам гонадотоксического риска у пациентов детского и подросткового возраста с лимфомой Ходжкина [6].

В каждой из представленных работ есть свои достоинства и недостатки. Как и описанные, большинство публикаций посвящено сохранению фертильности у детей с гемобластомами. Пациенты до 17 лет с солидными опухолями включаются в программы по сохранению фертильности крайне редко. В настоящее время ограничены данные о гонадотоксичности многочисленных схем противоопухолевого лечения, особенно при инкорпорации в комбинированную терапию иммуноонкологических препаратов. Недавнее исследование показало, что иммунотерапия ингибиторами контрольных точек оказывает существенное влияние на овариальный резерв мышей [7].

С момента первых успешных родов в результате экстракорпорального оплодотворения в конце 1970-х гг. был достигнут значительный прогресс в области сохранения фертильности. Такие процедуры, как замораживание яйцеклеток, эмбрионов и спермы, стали рутинной и продемонстрировали благоприятные результаты у фертильных взрослых [8].

Во многих странах были предприняты шаги по вопросам сохранения фертильности и у детей. N. Suzuki и соавт. (2019) представили японское руководство по сохранению фертильности у детей, опираясь как на отечественный опыт, так и на международные инициативы [9]. D. Robson и соавт. (2020) изучили данную проблему в Австралии, выявив различия в доступе к медицинским учреждениям: до 26 % семей не могут получить услуги по сохранению фертильности из-за финансовых ограничений [10].

Многими европейскими учреждениями, например, в Эдинбурге [11], Израиле [12] и Бельгии [13] были разработаны комплексные программы по сохранению фертильности, конечным итогом которых стали первые успешные роды у пациентки после трансплантации криоконсервированной ткани яичников. В Швейцарии также создана многоцентровая сеть по криоконсервированию ткани яичек [14]. Швеция предлагает методы сохранения фертильности с конца 1980-х гг., при этом охвачена вся система здравоохранения страны [15]. Аналогичным образом правительство Португалии приняло национальную политику, обеспечивающую доступ к сохранению фертильности, сопровождаемую инициативами по профессиональному обучению и информационными ресурсами для пациентов и их семей [16]. В Испании недавно был опубликован национальный многоцентровый и междисциплинарный консенсус по сохранению фертильности [17]. Эти национальные программы и государственная политика, предназначенные для населения в целом, иногда включают и детскую популяцию [14, 15, 18].

В 2018 г. K. Oktay и соавт. были обновлены рекомендации по клинической практике Американского общества клинической онкологии

(ASCO — American society of clinical oncology), подтверждающие возможность криоконсервации ткани яичников как клинически приемлемый вариант для взрослых женщин и для девочек без необходимости предварительной гормональной стимуляции [19]. Но согласно данному документу, сохранение ткани яичек остается все-таки экспериментальным методом и перед клиническим внедрением требует дальнейших фундаментальных исследований.

R.L. Mulder и соавт. (2021) опубликовали рекомендации по вопросам онкофертильности, основанные на систематических обзорах с включением сведений о детях, подростках и молодых взрослых с диагнозом злокачественной опухоли в возрасте до 25 лет [20]. Эти рекомендации, подготовленные междисциплинарной группой от имени Европейского исследовательского проекта PanCareLIFE в сотрудничестве с Международной группой по согласованию рекомендаций по поздним последствиям детского рака (IGHG — International Late Effects of Childhood Cancer guideline harmonization group), направлены на улучшение осведомленности по вопросам, касающимся долгосрочного наблюдения за детьми, перенесшими злокачественные заболевания [20, 21].

Не менее детально к этой проблеме подошла Санкт-Петербургская группа по сохранению

онкофертильности у детей с онкологическими заболеваниями (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, руководитель группы — А.П. Карицкий). Первичной целью программы «Снежинка» стало сохранение фертильности у пациентов до 17 лет с онкологическими заболеваниями, конечной точкой — создание криобанка биологического материала. Группа планирует усовершенствовать методы культивирования и выделения сперматогонимальных стволовых клеток/стимуляции овуляции у девушек пубертатного возраста и криоконсервации; методику успешной аутоимплантации ткани яичка/яичника; восстановление уровня половых гормонов; гистологическое исследование ткани яичка/яичника. Настоящая работа является одноцентровым, рандомизированным исследованием по сохранению фертильности у девочек и мальчиков препубертатного и пубертатного возраста. Созданы 3 протокола исследования «Сохранение фертильности у мальчиков с онкологическими заболеваниями препубертатного и пубертатного возраста», «Сохранение фертильности у мальчиков-подростков с онкологическими заболеваниями» и «Сохранение фертильности у девочек препубертатного и пубертатного возраста с онкологическими заболеваниями».

В табл. 4 представлены роли каждого из членов команды.

Таблица 4. Список команды
Table 4. Team List

| | |
|---|--|
| Ключевые заинтересованные стороны / специальности | Потенциальные роли и обязанности |
| Детская онкология | Стратификация риска бесплодия и консультация Информирование о плане лечения, о прогнозе заболевания пациента |
| Детская эндокринология | Стратификация риска бесплодия и консультация Заместительная гормональная терапия (мальчики и девочки) Лечение осложнений гормонального сбоя Оценка пубертатного развития (мальчики и девочки) |
| Детская хирургия | Хирургические процедуры сохранения фертильности |
| Детская и подростковая гинекология | Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Заместительная гормональная терапия (девочки) Пубертатное развитие (девочки) Гинекологическая помощь |
| Репродуктивная эндокринология и бесплодие | Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Вспомогательные репродуктивные технологии (криоконсервация яйцеклеток / ооцитов / ткани яичка или яичника) Заместительная гормональная терапия (девочки) |
| Детская урология / андрология | Стратификация риска бесплодия и консультация Хирургические процедуры сохранения фертильности Процедуры извлечения спермы Консультации по поводу аномальных параметров спермы Урологическая помощь |
| Специалисты в области психического здоровья | Поддержка как пациенту, так и семье в принятии решений о сохранении фертильности Помощь пациентам справиться с потенциальной потерей фертильности |
| Этика | Консультация в случаях с этической неопределенностью |
| Генетика | Консультация пациентов с наследственными заболеваниями по вопросу о риске для потомства |



Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

Таблица 5. Риск возникновения бесплодия у детей после химиорадиотерапии
Table 5. Risk of infertility in children after chemo-radiotherapy

| Степень риска | Метод лечения |
|---|---|
| Высокий риск (> 80 %) | <ul style="list-style-type: none"> - Тотальное облучение тела - Лучевая терапия >2,5 Гр на яички - Бусульфан (> 600 мг/кг) - Хлорамбуцил (> 1,4 г/м²) - Циклофосфамид (> 19 г/м²) - Ифосфамид (> 52 г/м²) - Прокарбазин (> 4 г/м²) - Мелфалан (> 140 мг/м²) - Цисплатин (> 600 мг/м²) - BCNU (> 1 г/м²) и CCNU (> 500 мг/м²) |
| Средний риск (40–60 %) | <ul style="list-style-type: none"> - Краниоспинальное или краниальное облучение ≥ 25 Гр - Локальная лучевая терапия ≥ 40 Гр - Облучение органов брюшной полости или малого таза ≥ 1 Гр - Карбоплатин (> 2 г/м²) - Цисплатин (400-600 мг/м²) - Циклофосфамид (7,5-19 г/м²) - Цитозин-арабинозид (1 г/м²) - Дакарбазин* - Даунорубин* - Гемцитабин* - Ифосфамид (42-52 г/м²) - Митоксантрон* - Оксалиплатин* - Тиотепа (400 мг/м²) - BCNU (300-1000 мг/м²) - Хлорметин* - Актиномицин Д* - Доксорубин (> 770 мг/м²) |
| Низкий риск (< 20 %) | <ul style="list-style-type: none"> - Азатиоприн* - Блеомицин* - Цитозин-арабинозид (< 1 г/м²) - Этопозид* - Флударабин* - Фторурацил* - Винбластон (50 г/м²) - Винкристин (8 г/м²) - 6-меркаптопурин* - Метотрексат* |
| Очень низкий риск или отсутствие риска (но могут быть аддитивные эффекты) | <ul style="list-style-type: none"> - Амсакрин - Даунорубин - Эпирубицин - Тиогуанин - Преднизолон - Интерферон-α |
| Неизвестный риск | <ul style="list-style-type: none"> - Иринотекан - Моноклональные антитела - Ингибиторы тирозинкиназы - Таксаны |

* нет данных о дозе препарата.

Таблица 6. Риск метастазирования в яичник при различных злокачественных опухолях
Table 6. Risk of ovarian metastasis in various malignant tumors

| Степень риска | Нозология |
|-------------------------|--|
| Высокий риск (> 11 %) | - Лейкоз - Нейробластома |
| Средний риск (0,2–11 %) | - Рак молочной железы - Аденокарцинома шейки матки |
| Низкий риск (< 0,2 %) | - Опухоль Вильмса - Неходжкинская лимфома - Лимфома Ходжкина - Остеогенная саркома - Экстрагенитальная рабдомиосаркома - Саркома Юинга - Плоскоклеточный рак шейки матки с орогованием |

Таблица 7. Стратификация риска нарушения фертильности в зависимости от диагноза
Table 7. Stratification of fertility risk depending on the diagnosis

| Степень риска | % | Нозология |
|--------------------|---------|--|
| Высокий риск | > 80 % | Лимфома Ходжкина Неходжкинская лимфома Саркома мягких тканей 4 стадии Метастатическая саркома Юинга |
| Промежуточный риск | 40–80 % | Острый миелобластный лейкоз Нейробластома Саркома мягких тканей 2-3 стадии Остеосаркома Неметастатическая саркома Юинга Гепатобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения > 24 Гр |
| Низкий риск | < 40 % | Опухоль Вильмса Острый лимфобластный лейкоз Саркома мягких тканей 1 стадии Ретинобластома Опухоль ЦНС с дозой облучения < 24 Гр Герминогенные опухоли ЦНС |

При создании программы были учтены следующие риски:

- дискомфорт при обсуждении репродуктивного здоровья с пациентом и родителями;
- сексуальная неопытность подростков;
- отсутствие финансовой поддержки;
- недостаточное время для разработки программы из-за других клинически/академических обязанностей;
- недостаточный доступ к репродуктивной эндокринологии/урологии.

Сам дизайн исследования представлен на рис. 2.

Оценка риска проводится согласно табл. 5, при этом учитывается как опции лечебной программы, так и сама нозология онкологического заболевания (табл. 6). В случае стратификации пациента в группы среднего, низкого и неопределенного риска гипогонадизма необходим учет таких дополнительных факторов, как прогноз заболевания, возраст и клиническое состояние, а также риск метастазирования опухоли в гонады (табл. 7).

Протоколы клинического исследования иницированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и одобрены на

заседании локального комитета по этике № 18 от 21.03.2023 г.

Обсуждение

Сохранение фертильности и детская онкология — это два «мира», которые постепенно сближаются. У детей приоритетом всегда была эффективность лечения и показатели выживаемости. Но, если изначально использовались все арсеналы агрессивных методов, то в настоящее время проводится адаптация объема и нагрузок терапии в соответствии с риском прогрессирования с целью снижения отдаленных последствий лечения [22–24]. Одним из факторов, влияющим на качество жизни почти каждого человека, является наличие возможностей для будущего отцовства или материнства, особенно это касается полностью излеченных в детстве пациентов [25].

Лечение злокачественных опухолей всегда было токсичным, особенно для гонад. Такие алкилирующие агенты, как циклофосфамид и производные платины, обладают наибольшим гонатотоксическим воздействием [26]; кроме того, прямое вредное влияние как на яички, так и на яичники может оказывать лучевая

терапия [27]; поставить под угрозу фертильность пациентов могут различные хирургические процедуры. Принимая это во внимание, показания к сохранению фертильности оцениваются в соответствии с риском гонадотоксичности, клиническим состоянием пациента и прогнозом заболелания [28].

Мальчики препубертатного периода — единственная группа, для которой не существует клинически эффективного метода сохранения фертильности [29, 30]. На сегодня проводятся лишь экспериментальные исследования по сохранению ткани яичек для будущей реимплантации [30, 31], созреванию ранее собранных сперматогоний для интрацитоплазматической инъекции в яйцеклетки [32] и интратестикулярному введению сперматогоний ствольных клеток для повторной колонизации семенных канальцев [33].

У подростков и взрослых простым методом сохранения фертильности является замораживание спермы [34]. Сложность заключается в том, что иногда мастурбация не возможна из-за возраста пациента или религиозных/социальных норм. В этих случаях существуют способы получения образцов спермы у ребенка под наркозом электростимуляцией или микрохирургическим вмешательством во время выполнения другой диагностической или лечебной процедуры [35]. Этические аспекты касаются возможности гибко и безопасно предлагать эти процедуры пациенту, который в них нуждается, соблюдения принципа автономии больных, которые не обладают дееспособностью, и таких этических дилемм, как окончательное удаление образцов в случае смерти ребенка. Важно, чтобы эти вопросы рассматривались и решались с большой осторожностью и, при необходимости, с юридической поддержкой [36]. Преодолев определенные сложности, можно сделать эту технологию доступной для всех, кто в ней нуждается.

Между специалистами различных дисциплин, участвующими в диагностике, лечении и последующем наблюдении за детьми, очень важна координация, т. к. при агрессивном протекающем онкологическом заболевании необходимо соблюдение тайминга между верификацией опухолевого процесса и началом лечения, а вопросы резервации материала с целью сохранения фертильности с медицинской точки зрения являются второстепенными и должны решаться в процессе проведения диагностического алгоритма.

Библиографические данные показывают, что сохранение фертильности у детей с онкологическими заболеваниями становится предметом растущего интереса, поскольку все больше и больше пациентов выживают после болезни.

Современная наука готова предложить решить вопрос сохранения фертильности у большинства пациентов, чья репродуктивная функция в будущем может быть нарушена [37, 38]. Важно, чтобы в свете имеющихся фактических данных и при поддержке руководителей здравоохранения и заинтересованных политических органов продолжался прогресс в накоплении опыта и знаний и в создании подразделений по сохранению фертильности.

Заключение

Сближение методов сохранения фертильности и детской онкологии отражает растущее признание целостных потребностей пациентов, перенесших рак, и развитие технологий, предлагающих новые терапевтические возможности. Хотя исторически акцент в детской онкологии делался на безрецидивную выживаемость, переход к терапии, адаптированной к риску, позволил использовать более тонкий подход, уделяя приоритетное внимание как частоте излечения, так и качеству жизни. Отцовство и материнство становится важным аспектом благополучия выживших, что требует предоставления вариантов сохранения фертильности всем пациентам. Эффективная координация между различными медицинскими дисциплинами имеет решающее значение, особенно учитывая срочность начала терапии. В связи с повышением осведомленности о гонадотоксических эффектах лечения злокачественных опухолей показания к сохранению репродуктивной функции тщательно оцениваются на основе индивидуальных профилей риска. Хотя еще сохраняются такие проблемы, как этические нормы и финансовые барьеры, последние публикации подчеркивают важность продолжения исследований и создания подразделений по сохранению фертильности по всему миру. Несмотря на существующие ограничения у мальчиков препубертатного возраста, научный прогресс дает надежду на расширение доступа к сохранению фертильности для большинства пациентов, подчеркивая важность постоянного сотрудничества и поддержки со стороны заинтересованных сторон в сфере здравоохранения и директивных органов для обеспечения равного доступа к этим основным услугам.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing

The study was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Шахзадова А.О., Кулева С.А., Перельгин В.В. Состояние онкологической помощи в России: возраст и рак. Особенности локализационной структуры, качества учета и выживаемость больных ЗНО среди детского населения и подростков (клинико-популяционное исследование). Часть 1. *Формулы Фармации*. 2023; 5(1): 20-32. [Merabishvili V.M., Shakhzadova A.O., Kuleva S.A., Perelygin V.V. The state of oncological care in Russia: age and cancer. Peculiarities of localisation structure, quality of registration and survival rate of MND patients among children and adolescents (clinical-population study). Part 1. *Pharmacy Formulas*. 2023; 5(1): 20-32. (In Rus)].
2. Meadows A.T. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003; 27(3): 112-26.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0147-0272\(03\)00025-4](https://doi.org/10.1016/s0147-0272(03)00025-4).
3. Meadows A.T., Silber J. Delayed consequences of therapy for childhood cancer. *CA*. 1985; 35(5): 271-286.
4. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте. *Medline*. 2011; 12: 103-124. [Kolygin B.A., Kulyova S.A. Late effects of childhood and adolescent cancer therapy. *Medline*. 2011; 12: 103-124. (In Rus)].
5. Close A., Burns K., Bjornard K., et al. Fertility preservation in pediatric leukemia and lymphoma: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2023; 70(8): e30407.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.30407>.
6. Кулева С.А., Курочкина Д.Н., Иванова С.В. Факторный анализ прекоцептивных переменных у детей и подростков с лимфомой Ходжкина. *Евразийский Союз Ученых (EUS)*. 2019; 4(61): 31-39. [Kuleva S.A., Kurochkin D.N., Ivanova S.V. The factorial analysis of preconceptional variables in children and teenagers with hodgkin's lymphoma. *Eurasian Union of Scientists (EUS)*. 2019; 4(61): 31-39. (In Rus)].
7. Winship A.L., Alesi L.R., Sant S., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer*. 2022; 3(8): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00413-x>.
8. Ono M., Matsumoto K., Boku N., et al. Indications for fertility preservation not included in the 2017 Japan Society of Clinical Oncology Guideline for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients treated with gonadal toxicity, including benign diseases. *Int J Clin Oncol*. 2022; 27: 301-309.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02082-9>.
9. Suzuki N. Clinical practice guidelines for fertility preservation in pediatric, adolescent, and young adults with cancer. *Int J Clin Oncol*. 2019; 24: 20-27.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1269-4>.
10. Robson D., Phua C., Howard R., Marren A. Fertility preservation in oncology patients: A literature review examining current fertility preservation techniques and access to oncofertility services in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020; 60: 18-26.-DOI: <https://doi.org/10.1111/ajo.13081>.
11. Duffin K., Howie R., Kelsey T.W., et al. Long-term follow-up to assess criteria for ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum Reprod*. 2023; 38: 1076-1085.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead060>.
12. Fisch B., Abir R. Female fertility preservation: Past, present and future. *Reprod Anniv Rev*. 2018; 156: 11-27.-DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-17-0483>.
13. Dolmans M.M., Donnez J., Cacciottola L. Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue. *Trends Mol Med*. 2021; 27: 777-791.
14. Moussaoui D., Surbone A., Adam C., et al. Testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys: A 6 year experience from a Swiss multi-center network. *Front Pediatr*. 2022; 10: 909000.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909000>.
15. Rodriguez-Wallberg K.A., Anastacio A., Vonheim E., et al. Fertility preservation for young adults, adolescents, and children with cancer. *Ups J Med Sci*. 2020; 125(2): 112-120.-DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1737601>.
16. Silva C., Almeida-Santos A.T., Melo C., Rama A.C.R. Decision on fertility preservation in cancer patients: development of information materials for healthcare professionals. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017; 6: 353-357.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0064>.
17. Santaballa A., Márquez-Vega C., Rodríguez-Lescure Á., et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022; 24: 227-243.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02699-2>.
18. Duffin K., Howie R., Kelsey T.W., et al. Long-term follow-up to assess criteria for ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in young women and girls with cancer. *Hum Reprod*. 2023; 38: 1076-1085.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead060>.
19. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1994-2003.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
20. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Hudson M.M., et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e45-e56.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30594-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30594-5).
21. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., Green D.M., et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021; 22: e57-e67.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30582-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30582-9).
22. Stiller C. Epidemiology of pediatric cancer. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 3-9.

23. Erdmann F., Frederiksen L.E., Bonaventure A., et al. Childhood cancer: survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Pt BCancer Epidemiol.* 2021; 71: 1017-1033.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101733>.
24. O'Leary M., Krailo M., Anderson J.R., Reaman G.H. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol.* 2008; 35(5): 484-93.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.07.008>.
25. Capito C., Labiad C., Helfre S., et al. Fertility considerations and the pediatric cancer patient. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., et al, eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 361-366.
26. Green D.M., Nolan V.G., Goodman P.J., et al. The Cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: A report from the childhood cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 53-67.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24679>.
27. Pampanini V., Hassan J., Oliver E., et al. Fertility preservation for prepubertal patients at risk of infertility: present status and future perspectives. *Horm Res Paediatr.* 2021; 93: 599-608.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000516087>.
28. de Lambert G., Poirot C., Guérin F., et al. Preservation of future fertility in pediatric patients with cancer. *J Visc Surg.* 2018; 155: 41-46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2018.04.002>.
29. Yu R.N. Fertility preservation in the pediatric cancer patient. *Curr Opin Urol.* 2019; 29: 477-480.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000655>.
30. Kanbar M., Delwiche G., Wyns C. Fertility preservation for prepubertal boys: Are we ready for autologous grafting of cryopreserved immature testicular tissue? *Ann Endocrinol.* 2022; 83: 210-217.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.006>.
31. Wyns C., Kanbar M., Giudice M.G., Poels J. Fertility preservation for prepubertal boys: Lessons learned from the past and update on remaining challenges towards clinical translation. *Hum Reprod Update.* 1; 27(3): 433-459.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa050>.
32. Jensen C.F.S., Dong L., Gul M., et al. Fertility preservation in boys facing gonadotoxic cancer therapy. *Nat Rev Urol.* 2022; 19: 71-83.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00523-8>.
33. Gul M., Hildorf S., Dong L., et al. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020; 26: 368-391.-DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa003>.
34. Capito C., Labiad C., Helfre S., et al. Fertility considerations and the pediatric cancer patient. In: Losty P., LaQuaglia M., Sarnacki S., et al, eds. *Pediatric Surgical Oncology*. 1st ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2022: 361-366.
35. Burns K.C., Hoefgen H., Strine A., Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer.* 2018; 124: 1867-1876.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31255>.
36. Mulder R.L., Font-Gonzalez A., van Dulmen-den Broeder E., et al. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the Pan-CareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021; 22: e68-e80.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30595-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30595-7).
37. Гамзатова З.Х., Комличенко Э.В., Костарева А.А., et al. Возможности криоконсервации овариальной ткани для сохранения фертильности у онкологических больных. *Вопросы онкологии.* 2015; 2(61): 199-204. [Gamzatova Z.Kh., Komlichenko E.V., Kostareva A.A., et al. Possibilities of cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in cancer patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015; 61(2): 199-204. (In Rus)].
38. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Говоров И.Е., et al. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2019; 6(3): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-59-67>. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Govorov I.E., et al. Cryopreservation of ovarian tissue in girls with oncological diseases: a multidisciplinary approach. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2019; 6(3): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-59-67>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Александровна Кулева / Svetlana A. Kulyova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>.

Андрей Петрович Карицкий / Andrey P. Karitsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0216-2727>.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>.

Юлия Александровна Татищева / Yulia A. Tatishcheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9472-5704>.





© М.О. Очиров¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2}, Л.Д. Жуйкова¹,
 О.Н. Чуруксаева¹, А.Б. Виллерт¹, Ю.М. Трущук¹, А.А. Мальцева¹, Т.Ю. Мамонова¹

Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы)

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© Maksim O. Ochirov¹, Larisa A. Kolomiets^{1,2}, Sergey V. Vtorushin^{1,2}, Lilia D. Zhuikova¹,
 Olga N. Churuksaeva¹, Alisa B. Villert¹, Yulia M. Truschuk¹, Anastasia A. Malsteva¹,
 Tatiana Yu. Mamonova¹

Historical Aspects of Endometrial Cancer Staging, Transition to Molecular Classification (Literature Review)

¹Cancer Research Institute – a subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences» (Tomsk NRMC), Tomsk, the Russian Federation

²Siberian State Medical University (SibMed), Tomsk, the Russian Federation

Определение стадии опухолевого процесса является важнейшим этапом в лечении пациенток со злокачественными заболеваниями, напрямую коррелирует с прогнозом и выбором специализированного лечения, облегчая при этом обмен информацией между медицинскими специалистами. Система стадирования должна обладать тремя основными характеристиками: она должна быть действенной, надежной и практичной. Существующая система стадирования (классификации) рака эндометрия разработана в 2009 г., является высоковоспроизводимой и не требует чрезмерных диагностических исследований. При этом в классификации имеется множество «серых зон», которые препятствуют обоснованному подбору необходимого лечения у пациенток, оказавшихся в них. Наиболее ярким примером является необходимость проведения лимфодиссекции при I клинической стадии рака эндометрия, где при промежуточном риске решение о её проведении остается на усмотрение лечащего врача. Для решения данной проблемы, попытки индивидуализировать лечение и стратифицировать риск развития рецидива в последние годы широкое распространение получила молекулярная классификация. А в 2023 г. Международная федерация акушеров-гинекологов предложила для использования новую систему стадирования рака эндометрия. Текущий обзор посвящен историческим аспектам эволюции представления о системной оценке рака эндометрия, и позволяет лучше оценить последние достижения в понимании биологии опухолей эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия; система стадирования; молекулярная классификация

Для цитирования: Очиров М.О., Коломиец Л.А., Вторушин С.В., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Виллерт А.Б., Трущук Ю.М., Мальцева А.А., Мамонова Т.Ю. Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы). *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1027-1039-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1027-1039

Staging is the most important step in the management of patients with cancer; it directly correlates with prognosis and the choice of specialized treatment, while facilitating the exchange of information between medical experts. A staging system must have three main characteristics: it must be effective, reliable and practical. The current staging system (classification) for endometrial cancer was developed in 2009, is highly reproducible and does not require excessive diagnostic testing. At the same time, there are many 'grey areas' in the classification, which make it difficult to choose the right treatment for patients who fall into them. The most striking example is the need for lymph node dissection in clinical stage I endometrial cancer, where the decision to perform it is left to the discretion of the treating physician in the case of intermediate risk. To address this problem and to try to individualize treatment and stratify the risk of recurrence, molecular classification has become widespread in recent years. In 2023, the International Federation of Gynecology and Obstetrics proposed a new staging system for endometrial cancer. This review focuses on historical aspects of the development of the concept of systemic assessment of endometrial cancer and allows us to better appreciate recent advances in understanding the biology of endometrial tumors.

Keywords: endometrial cancer; staging system; molecular classification

For Citation: Maksim O. Ochirov, Larisa A. Kolomiets, Sergey V. Vtorushin, Lilia D. Zhuikova, Olga N. Churuksaeva, Alisa B. Villert, Yulia M. Truschuk, Anastasia A. Malsteva, Tatiana Yu. Mamonova. Historical aspects of endometrial cancer staging, transition to molecular classification (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1027-1039. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1027-1039

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди опухолей половых органов и составляет 8,1 % всех злокачественных новообразований у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России РЭ занимает третье ранговое место, в 70,8 % выявляется на I стадии заболевания [1, 2]. Стадия заболевания напрямую коррелирует с прогнозом, так на I-й стадии заболевания показатель пятилетней общей выживаемости составляет 94,2 %, а при распространении за пределы первичного очага (регионарное распространение) снижается до 68,3 %, на IV стадии показатель не превышает 19 % [3, 4]. В то время как прогноз остается хорошим для тех, у кого диагностирован РЭ на ранней стадии, для пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием он значительно ухудшается, а медиана общей выживаемости сокращается [3, 4].

Основной опцией в лечении первичного РЭ является операция в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариоэктомией и оценкой состояния лимфатических коллекторов [5]. В первую очередь, проведение операции позволяет получить локальный контроль над опухолью, особенно у пациентов с обильными маточными кровотечениями. Вторым немаловажным аспектом проведения хирургического лечения на первом этапе является процедура хирургического стадирования, которая позволяет оценить распространенность опухолевого процесса, в виде наличия или отсутствия поражения яичников и маточных труб, лимфатических коллекторов. В-третьих, позволяет получить достаточно материала для проведения углубленного морфологического и молекулярно-генетического исследования опухоли. Все это позволяет классифицировать пациентов по категориям риска для принятия решения о необходимости и типе адьювантного лечения на основе клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей опухоли у конкретного пациента.

Значительным достижением в диагностике и лечении РЭ за последнее десятилетие стала разработка молекулярной классификации [4, 7]. Было выделено четыре молекулярных подтипа: POLE-ультрамутированная; MMR-дефицитная; p53-мутантная; неспецифический молекулярный подтип [8, 9, 10]. Все подтипы отличаются различным прогнозом. В 2023 г. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) предложила новую систему стадирования РЭ, которая включает различные представления о биологии опухоли и их роли в прогнозировании заболевания [11, 12]. Данная классификация должна позволить лучше определять прогностические группы и подстадии, которые позволят улучшить отбор пациентов для назначения им хирургического, лучевого и системного лечения. В текущем обзоре представлен анализ основных исследований, определяющих современное представление о классификации РЭ. Рассматриваются исследования, позволившие обосновать переход от клинического стадирования к хирургическому, а позднее и к молекулярной классификации. Цель обзора состоит в том, чтобы улучшить понимание онкогинекологами исторических аспектов стадирования РЭ, выявить закономерности и указать основные направления будущих исследований, способствуя тем самым эффективному сотрудничеству между врачами в этот переходный период.

Клиническая классификация рака эндометрия

Первая система стадирования РЭ была предложена Международной федерацией акушеров-гинекологов в 1950 г. и была основана на данных, полученных в ходе клинико-лабораторного обследования. Классификация FIGO 1950 г. (табл. 1) включала 3 стадии процесса: 0 стадия включала случаи подозрительные на рак, I стадия опухолевого процесса ограничивалась телом матки, а II стадия диагностировалась при распространении опухоли за пределы тела матки [13].

Таблица 1. Классификация рака эндометрия (FIGO 1950–1961)
Table 1. Staging of endometrial cancer (FIGO 1950–1961)

| FIGO | Описание |
|-----------|--|
| 0 стадия | Случай, когда морфолог относит опухоль к злокачественному процессу, однако микроскопически диагноз верифицировать невозможно |
| I стадия | Опухоль ограничена маткой Группа 1. Операция целесообразна Группа 2. Высокие операционные риски |
| II стадия | Распространение опухоли за пределы матки |

Определяющим критерием в стадировании рака тела матки в те годы являлась возможность проведения операции. Согласно классификации, I стадия опухолевого процесса ограничивалась телом матки и подразделялась на две группы: 1 группа — операбельный рак, 2 группа — проведение операции связано с высоким риском. Причины такого разделения I стадии были связаны с высоким распространением у пациентов ожирения, гипертонии и сахарного диабета, которые ограничивали возможности операций. Также такую классификацию связывают с качеством анестезии, доступностью препаратов крови и наличием квалифицированных хирургов — гинекологов, обладающих опытом проведения более обширных операций у пациентов высокого риска [13].

С накоплением клинического материала система стадирования РЭ претерпела многократные пересмотры. В 1962 г. она была расширена до четырехступенчатой, в отдельную стадию было выделено поражение шейки матки (II стадия). Распространение опухоли за пределы матки, но ограниченное полостью малого таза определило III стадию заболевания. В IV стадию были включены случаи поражения мочевого пузыря или слизистой оболочки прямой кишки или распространения опухоли за пределы малого таза [13].

Основным вариантом лечения являлась операция в объеме тотальной гистерэктомии с билатеральной сальпингоовариэктомией в комбинации с предоперационным введением радия или послеоперационной лучевой терапией. Однако комбинированное лечение не увеличивало показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ). Так, в 14-м отчете FIGO (1967 г.) из 3 985 случаев опухолей I стадии показатель 5-летней ОВ составил 73,8 % при предоперационном внутриматочном введении радия, при этом у 4 668 больных I стадии 5-летней ОВ составил 76,2 %, хотя им не проводилась предоперационное облучение.

При анализе литературы тех лет частота метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) составляет около 10 % для I стадии и 35 % для случаев II стадии [14, 15, 16, 17, 18]. При этом 5-летняя ОВ оставалась на высоком уровне и достигала 40 % [14, 15]. Эти наблюдения показывают, что имеется риск лимфогенного метастазирования при РЭ начальных стадий. Таким образом, пациенты могут получить явную пользу от расширения объема операции с включением в нее лимфодиссекции. Также выявлено, что частота метастазирования имеет прямую корреляцию с потерей дифференцировки опухоли и увеличением глубины инвазии в миометрий.

В 1970 г. было опубликовано исследование, в котором всем больным РЭ была проведена радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия [14]. Также использовалось предоперационное внутриматочное введение радия, а послеоперационному облучению подвергались лишь пациенты с метастазами в ЛУ. Данное исследование показало, что риск метастазирования в ЛУ составляет 11,2 % при I стадии и повышается до 13,2 % при поражении шейки матки. Таким образом, только у 1 из 10 пациентов при начальных стадиях РЭ будут выявлены метастазы в ЛУ, поэтому проведение лимфодиссекции для большинства пациентов является необоснованным. Это особенно актуально для больных раком эндометрия, которые в связи с пожилым возрастом и наличием выраженной сопутствующей патологии имеют высокий хирургический риск. Стандартное применение предоперационного введения радия в матку не улучшает показатели выживаемости, однако при поражении лимфатических коллекторов использование послеоперационной лучевой терапии способствует повышению 5-летней ОВ до 36 %. Это исследование позволило обобщить имеющийся накопленный опыт и поставило вопрос об отборе пациенток, которые получают максимальную выгоду от расширенных операций и комбинированных методов лечения.

Таблица 2. Классификация рака эндометрия (FIGO 1972–1988)
Table 2. Staging of endometrial cancer (FIGO 1972–1988)

| FIGO | Описание |
|------------|---|
| 0 стадия | Ca in situ (атипическая гиперплазия эндометрия) |
| I стадия | Опухоль ограничена телом матки |
| IA стадия | Длина полости матки 8 см или менее |
| IB стадия | Длина полости матки более 8 см |
| II стадия | Распространение опухоли на тело и шейку матки |
| III стадия | Распространение опухоли за пределы матки, но в пределах малого таза |
| IV стадия | Распространение опухоли за пределы малого таза или явное вовлечение слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки |

Накопленный клинический опыт позволил в 1971 г. комитету FIGO провести пересмотр классификации рака тела матки и выделить три параметра высокого риска прогрессирования РЭ: степень дифференцировки опухоли, распространение опухоли на шейку матки и длину полости матки. В новой классификации I стадия, как и в 1962 г., ограничивалась телом матки и подразделилась на Ia и Ib в зависимости от длины полости матки. При Ia стадии длина полости матки от наружного зева шейки матки до верха внутренней части тела матки была менее 8 см. Если же она превышала 8 см, то ее определяли в Ib стадию (табл. 2).

Важнейшим изменением в стадировании РЭ стала необходимость учитывать гистологический тип аденокарциномы при I стадии опухолевого процесса: G1 — высокодифференцированная аденоматозная карцинома; G2 — дифференцированный аденоматозный рак с участками солидного строения и G3 — преимущественно солидный или полностью недифференцированный рак. Такой подход позволил разделить однородную I стадию РЭ на 6 подстадий в зависимости от прогноза. Таким образом, определение гистологического типа стало частью стадирования рака тела матки I стадии.

В 1977 г. группой гинекологической онкологии (GOG) было организовано пилотное проспективное исследование, направленное на оценку факторов прогнозирования и течения РЭ I стадии, согласно классификации FIGO 1972–1988 гг. [19]. Впервые в данном исследовании было показано, что частота возникновения метастазов в ЛУ напрямую зависит от прогностических факторов. В IA стадии метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ были выявлены у 6,2 % и 3,8 % пациенток соответственно. При этом в IB стадии метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ уже были выявлены у 18,0 % и 11,7 % пациенток соответственно. Кроме того, была отмечена прямая корреляция между гистологическим типом аденокарциномы и поражением лимфатических коллекторов. Метастазы в тазовые ЛУ при высокодифференцированной аденоматозной карциноме (G1) составляли 3,1 %, и частота увеличивалась в 10 раз до 36 % при поражении опухолью G3 (преимущественно солидный или полностью недифференцированный рак). Аналогичная тенденция отмечается и при метастазах в парааортальные ЛУ. Еще одним прогностическим фактором стала глубина инвазии в миометрий. У опухолей, ограниченных только эндометрием, метастазы в тазовые ЛУ наблюдались у 3,6 % пациенток, тогда как у больных с глубокой инвазией в мышечный слой тела матки процент поражения возрастал на порядок и составлял 43 %, что отмечено и в отношении

парааортальных ЛУ: у 1,8 % при поражении эндометрия и 21 % при глубокой инвазии. Это исследование позволило предположить, что характер развития заболевания отличается от того, что считалось ранее. Представление о том, что рак тела матки на ранней стадии заболевания редко распространяется на ЛУ, стало не обоснованным. На метастазирование в ЛУ влияет ряд важных прогностических факторов. И поскольку данные факторы не могут быть оценены до операции, процедура хирургического стадирования должна быть использована для подбора адекватной терапии у больных раком тела матки.

В 1984 г. были опубликованы данные пилотного проспективного исследования клинико-морфологических особенностей эндометриального рака тела матки I стадии по FIGO [20, 21]. Были уточнены факторы риска, влияющие на риск метастазирования в ЛУ. Минимальный риск имели пациенты, у которых не было перехода опухоли на шейку матки и придатки. Группа хорошего прогноза включала опухоли, ограниченные эндометрием в независимости от степени дифференцировки (злокачественности) (G1, G2, G3), или имевшие поверхностную инвазию при 1 и 2 степени злокачественности опухоли (G1, G2), или инвазию до 2/3 миометрия при 1 степени злокачественности опухоли (G1). И наоборот, существует значительный риск метастазирования в ЛУ при инвазии сосудистого пространства и распространении опухоли на шейку матки или придатки. Риск повышался при выявлении поверхностной инвазии при 3 степени злокачественности опухоли (G3), или промежуточной инвазии миометрия опухолью 2 и 3 степени злокачественности (G2, G3), или глубокой инвазии миометрия опухолью любой степени дифференцировки (G1, G2, G3). При этом частота рецидива/смерти была связана с глубиной инвазии опухоли в миометрий. Для пациентов с I стадией опухоли без инвазии в миометрий риск смерти составляет 5 % и увеличивается до 11 % при инвазии до 1/3 толщины миометрий, 12 % — при инвазии менее 2/3 и 36 % — при глубокой инвазии (более 2/3 толщины) [21].

Результаты пилотного исследования позволили начать более масштабное проспективное исследование по изучению морфологических особенностей РЭ I клинической стадии (GOG 33) [22]. В течение 6 лет с 1977 по 1983 гг. было пролечено 1 180 пациентов из 43 медицинских центров, операции проводили более 50 врачей. Всем пациентам проводилась селективная тазовая и парааортальная лимфаденэктомия. Количество удаленных ЛУ не учитывалось, если была выполнена лимфаденэктомия. После проведения скрининга соответствовали критериям включе-

ния 621 пациент. Результаты данного анализа подтвердили выводы пилотного исследования. Анализ был ограничен теми факторами, которые предсказывали метастазирование в ЛУ, и были известны до или во время операции. Степень дифференцировки опухоли известна на дооперационном этапе, внутрибрюшное распространение опухоли может быть выявлено при хирургической ревизии, а глубина инвазии может быть определена путем интраоперационной гистологии. Используя данные параметры, врач во время операции мог разделить пациентов на три группы риска лимфогенного метастазирования: при низком риске проведение лимфаденэктомии было не показано, при умеренном риске проведение лимфодиссекции оставалось на усмотрение оперирующего хирурга, а при высоком риске требовалось проведение лимфодиссекции. Авторы подчеркнули два момента в отношении лимфаденэктомии: необходимость проводить адекватный отбор пациентов, чтобы сделать лимфодиссекцию целесообразной; хирург не должен определять, следует ли проводить лимфаденэктомию, на основании пальпации ЛУ, поскольку менее, чем у 10 % пациентов с метастазами в ЛУ, они увеличены. При этом изменения ЛУ можно определить только при проведении ревизии забрюшинного пространства и удалении самих ЛУ.

Еще раз описанные выше факторы были подтверждены в 1991 г., когда были опубликованы отдаленные результаты исследования GOG-33 [23]. Коллектив авторов разделил их на 2 группы: первая — внутриматочные факторы риска, вторая — внематочные факторы риска. Первая группа риска включала следующие параметры: морфологический тип опухоли и её дифференцировка, глубина инвазии опухоли в миометрий, инвазия опухоли в сосудистое пространство и переход опухоли на шейку матки. Внематочные

факторы риска включали метастазы в тазовые и/или парааортальные ЛУ, распространение опухоли на придатки матки, положительные результаты цитологического исследования аспирата из брюшной полости и переход опухоли на серозную оболочку матки с имплантами или без них. В зависимости от этих факторов удалось определить целесообразность и необходимость послеоперационного лечения, а также провести обоснованную оценку прогноза заболевания у больных РЭ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) снижается с 92,7 % для пациентов I стадии, до 69,8 % — при поражении шейки матки, до 57,8 % — при поражении тазовых ЛУ или придатков матки. Также снижение до 56 % выявили при наличии опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости, до 55 % — при инвазии сосудистого пространства, до 41,2 % — при наличии метастазов в парааортальный ЛУ или др. макроскопические изменения, обнаруженные при ревизии.

Хирургическое стадирование как основа классификации рака эндометрия

Учитывая проведенные исследования в оценке прогностических критериев, их влияние на выживаемость при РЭ комитетом по гинекологической онкологии FIGO в 1988 г. было принято решение разработать новую систему стадирования (табл. 3). Новая классификация была опубликована в 1989 г. и включала результаты операции в качестве неотъемлемого компонента определения стадии, основанного на проведенных крупномасштабных клинико-морфологических исследованиях РЭ, отличалась от используемой ранее клинической системы стадирования [13, 14, 15, 20, 21, 22, 23].

В классификации 1988 г., I стадия, как и в 1971 г., ограничивалась телом матки, однако

Таблица 3. Классификация рака эндометрия (FIGO 1988–2009)

Table 3. Staging of endometrial cancer (FIGO 1988–2009)

| FIGO | Описание |
|---|---|
| I стадия IA стадия IB стадия IC стадия | Опухоль ограничена телом матки; Опухоль ограничена эндометрием; Инвазия опухолью менее 50 % миометрия; Инвазия опухолью более 50 % миометрия. |
| II стадия IIA стадия IIB стадия | Распространение опухоли на шейку матки; Вовлечение шейечных желез; Инвазия стромы шейки матки. |
| III стадия IIIA стадия IIIB стадия IIIC стадия | Распространение опухоли за пределы матки, но в пределах малого таза (не учитывается распространение на мочевой пузырь и прямую кишку); Поражение серозной оболочки тела матки, придатков, наличие опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости; Поражение влагалища; Метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы. |
| IV стадия IVA стадия IVB стадия | Распространение опухоли на мочевой пузырь, прямую кишку, отдаленные метастазы; Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки; Отдаленные и внутрибрюшные метастазы, поражение паховых лимфатических узлов. |

глубина инвазии опухоли в миометрий стала определяющим критерием в разделении на подстадии. Отсутствие инвазии в миометрий соответствовало Ia стадии, если инвазии менее $\frac{1}{2}$ толщины миометрия, ее определяли как Ib стадию, а при инвазии более $\frac{1}{2}$ толщины — Ic стадию. Пациенты с распространением опухоли на шейку матки определялись в отдельную группу, при поражении только шейечных желез устанавливалась Pa стадия, при инвазии в строму — Pb. В III стадию были объединены случаи внутрибрюшинного распространения опухоли в пределах малого таза без поражения мочевого пузыря и прямой кишки. В результате чего группа стала очень неоднородной. Так, в IIIa стадию были определены случаи распространения опухоли на серозную оболочку матки, придатки или положительный цитологический анализ аспирата из брюшной полости. Распространение опухоли на влагалище соответствовало IIIb стадии, а поражение ЛУ уточнялась как IIIc стадия. Неизменной в данной системе, по сравнению с клинической системой 1962 г., осталась IV стадия, единственным отличием стало выделение подгруппы «а», которая соответствовала поражению мочевого пузыря и/или слизистой оболочки прямой кишки. Подгруппа «б» включила все остальные проявления опухоли, в частности распространение за пределы малого таза, в паховые ЛУ. В рамках I стадии теперь существовало 9 подстадий, а метастазирование в ЛУ соответствовало IIIc стадии, даже если инвазия в миометрий была поверхностной, а гистологическая степень злокачественности G1 или G2. Предложенная система имела ряд существенных преимуществ в определении распространенности заболевания, целесообразности и необходимости послеоперационного лечения, а также позволяла провести обоснованную оценку прогноза заболевания.

Риск метастазирования в ЛУ на начальных стадиях заболевания очень низкий, а уровень потенциальных осложнений от лимфаденоэктомии может перевешивать клинические преимущества у пациенток с РЭ. По данным исследования GOG, 33 общий риск метастазирования в тазовые и парааортальные ЛУ у больных РЭ I клинической стадии составляет 9 % и 6 % соответственно, а при высоко- и умеренно-дифференцированных опухолях — 3 % и 2 %. Опухоль, ограниченная эндометрием, дает еще более низкий риск метастазирования — 1 % [22, 24]. Таким образом, определение статуса ЛУ является наиболее важным и наиболее дискуссионным компонентом в системе стадирования FIGO 1988 г. [25].

Благодаря использованию онкологами и гинекологами классификации FIGO 1988 г. удалось упорядочить сбор данных и в последующем провести анализ конкретных прогностических факторов стадирования рака тела матки [26]. Так, с 1999 г. со времени выхода 23-го тома ежегодного отчета, происходил ежегодный сбор данных, в котором было зарегистрировано более 42 000 пациенток с РЭ. Благодаря этой базе данных и последующему анализу, комитетом по гинекологической онкологии FIGO было в 2008 г. принято решение о пересмотре системы стадирования РЭ [27].

В январе 2009 г. FIGO была опубликована новая классификация рака тела матки (табл. 4), в которой выделяют 4 стадии опухолевого процесса: при I и II стадиях опухоль ограничена телом матки или не выходит за пределы матки (локальная форма); III стадия характеризуется распространением опухоли за пределы первичного очага (регионарное распространение), а при IV стадии отмечается врастание опухоли в прилежащие органы или наличие отдаленных метастазов. РЭ III-й стадии представляет собой

Таблица 4. Классификация рака эндометрия (FIGO 2009–2023)
Table 4. Staging of endometrial cancer (FIGO 2009–2023)

| FIGO | Описание |
|--------------|--|
| IA стадия | Опухоль в пределах эндометрия или опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия; |
| IB стадия | Опухоль с инвазией более половины толщины миометрия. |
| II стадия | Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки. |
| IIIa стадия | Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников (непосредственный переход опухоли или метастазы); |
| IIIb стадия | Поражение влагалища или параметриев (непосредственный переход опухоли или метастазы); |
| IIIc стадия | Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных); |
| IIIC1 стадия | Метастазы в тазовых лимфатических узлах; |
| IIIC2 стадия | Метастазы в поясничных лимфатических узлах; |
| IVA стадия | Прорастание слизистой оболочки мочевого пузыря или прямой кишки; |
| IVB стадия | Отдаленные метастазы (в т. ч. метастазы в паховых лимфатических узлах и лимфатических узлах в пределах брюшной полости, кроме тазовых или поясничных лимфатических узлов; за исключением метастазов во влагалище, придатках матки и по тазовой брюшине). |

широкий спектр моделей распространения метастазов. Стадии IIIA и IIIB представляют собой метастатическое распространение на структуры таза, что значительно отличается от стадии IIIС, которая включает распространение в забрюшинные ЛУ. Ранее рассматриваемая вместе как стадия заболевания IIIС, нынешняя стадия по FIGO определяет карциному эндометрия, поражающую тазовые ЛУ, как стадию IIIС1, а рак, поражающий парааортальные ЛУ, как стадию IIIС2. Это обновление отражает понимание поражения забрюшинных ЛУ, особенно парааортальных ЛУ, как плохого прогностического показателя [28].

Пятилетняя ОВ снижается с 90 % при начальных стадиях, до 60–70 % при метастазах в тазовые ЛУ и довольно резко снижается до 30–40 % при поражении парааортальных ЛУ [28, 29]. Исходя из данных центра по контролю и профилактике заболеваний за период с 2016 по 2020 г., в США рак тела матки был выявлен на I/II-й стадии заболевания у 72,6 % пациенток (195 978), на III стадии — у 17,3 % (46 745) и на IV стадии — в 10,1 % (27 224) [30, 31, 32, 33]. Риск рецидива увеличивается от стадии заболевания с 6,5 % на I стадии до 66,7 % на IV стадии [29, 34]. Согласно накопленным данным, пациентки с I стадией РЭ имели отличный прогноз [35, 36, 37]. 5-летняя ОВ при опухолях, ограниченных эндометрием, может достигать 91 %, однако снижается при инвазии опухоли менее ½ толщины миометрия (IB — 1988 г. и IA — 2009 г.) до 87,3 % и 89,2 % соответственно. А при инвазии опухоли более ½ толщины миометрия (IC — 1988 г. и IB — 2009 г.) 5-летняя ОВ составляет 75,7 % и 75,1 % соответственно. При этом опухоли с высокой степенью злокачественности (G3, high-grade) имели схожую выживаемость примерно 80 %, которая не зависела от глубины инвазии [38]. Таким образом, учитывая схожий прогноз, было принято решение об объединении этих подгрупп в стадию IA по FIGO 2009. Стадии IA и IB 1988 г. были объединены так, что теперь стадия IA включала опухоль, ограниченную эндометрием, и/или инвазию менее ½ толщины миометрия, а IB — инвазия была равна или превышала ½ толщины миометрия. Однако по-прежнему требовалось учитывать степень дифференцировки опухоли. Количество подстадий было сокращено до 6, по сравнению с системой 1988 г., что значительно упростило распределение по группам риска.

При анализе исходов поражения цервикальных желез (стадия IIA по FIGO 1988) не имело прогностического значения в серии исследований, более значимым параметром является инвазия опухоли в миометрий [40, 41, 42]. Более

того, прогноз при IC и II стадией, по FIGO 1988 г., был равнозначным. При пересмотре классификации во II стадию, по FIGO 2009, были включены только пациентки со стромальной инвазией шейки матки. При оценке выживаемости при переходе опухоли на шейку матки стала ниже, чем во всех подгруппах I стадии, что является более логичным и отражает неблагоприятный прогноз. Таким образом, в современной классификации стадия II больше не имела подгрупп A и B. Поражение эндоцервикальной железистой части шейки матки теперь относилось к I стадии.

Поражение регионарных ЛУ является одним из наиболее важных прогностических факторов у больных РЭ, что отражено в разнице выживаемости между пациентками без поражения лимфатического коллектора и с метастазами в тазовые и парааортальные ЛУ. Согласно литературным данным, при поражении только тазовых ЛУ 5-летняя ОВ составляет 58 % и 51 % у больных с поражением парааортальных ЛУ, для сравнения в выборке пациентов с I стадией 5-летняя ОВ составляет примерно 90 %. Согласно современной классификации FIGO 2009, поражение тазовых и парааортальных ЛУ были разделены, а не объединены. В результате стадия IIIС теперь классифицируется как IIIС1 (при поражении тазовых ЛУ) и IIIС2 (при положительных парааортальных ЛУ вне зависимости от статуса тазовых ЛУ). В дополнение к важной прогностической значимости определения статуса ЛУ, распределение опухолей внутри стадии IIIС имеет важное клиническое значение, поскольку напрямую влияет на выбор послеоперационного лечения [43, 44]. Таким образом, на сегодняшний день лимфаденэктомия является неотъемлемой частью персонализации лечения пациенток с РЭ. Тем не менее роль лимфаденэктомии при ранних стадиях РЭ неясна, остаются противоречия в отношении показаний к ее проведению, уровня удаления ЛУ (тазовая и/или парааортальная) и терапевтической ценности.

Еще одним важным фактором, который необходимо рассмотреть является изменение в прогностической значимости цитологического исследования аспирата из брюшной полости, как важного этапа хирургического стадирования при РЭ [45, 46, 47]. В IIIA1 стадию FIGO 1988 г. включали случаи распространения опухоли на серозную оболочку матки, придатки или положительный цитологический анализ аспирата из брюшной полости. При этом 5-летняя ОВ в подгруппе различалась и составила 55 % при поражении придатков или серозной оболочки матки. При наличии опухоли только в аспирате выживаемость была значимо выше и составляла 67 %. При этом для стадии IIIA1, вне зависи-

мости от критериев стадирования, прогноз был хуже, чем для опухолей, ограниченных только телом матки (IB и IC стадии). Дальнейшие наблюдения продемонстрировали, что пациенты с положительным смывом из брюшной полости, как единственным критерием IIIA стадии, имели лучший прогноз, а неблагоприятными факторами в данной ситуации является морфологический тип опухоли и наличие лимфоваскулярной инвазии, при этом наибольшую выгоду пациенты получают при проведении им адьювантной системной терапии [45, 46]. В Швейцарском ретроспективном исследовании оценивалось значение перитонеальной цитологии в определении стадии РЭ. За 13-летний период наблюдения было проанализировано 170 случаев РЭ, пациенты только с положительной перитонеальной цитологией имели такой же благоприятный прогноз, как и пациенты I стадии [47]. При этом авторы отмечают, что плохие результаты лечения в других проведенных исследованиях могут быть вызваны включением меньшего количества пациентов, оперированных с лимфодиссекцией [47]. В современной классификации FIGO 2009 г. цитологическое исследование аспирата из брюшной полости исключено из системы стадирования, однако ряд авторов рекомендует отражать наличие опухолевых клеток в аспирате из брюшной полости [38, 47, 46].

Предложенная система классификации FIGO 2009 г. значительно упростила клиническую работу, однако прогностическое значение ее не улучшилось. Также имеется ряд «серых» зон, при которых решение о тактике ведения основывается на личных предубеждениях лечащего врача, удобстве (т. е. телосложение пациента, навыки хирурга, график операции и легкость доступа к определенным областям с помощью минимально инвазивной хирургии), а не на доказательной медицине [48]. Для примера, показания к лимфодиссекции для РЭ определяются риском, оцениваемым по результатам предоперационного обследования, где при промежуточном риске выполнение лимфодиссекции остается на усмотрение лечащего врача. Эти данные свидетельствуют о важности разработки индивидуальных моделей прогнозирования риска и номограмм при РЭ.

Рак эндометрия: от хирургического стадирования к молекулярно-генетической классификации

Значительным достижением в диагностике и лечении РЭ за последнее десятилетие стала разработка молекулярной классификации [11]. В 2013 г. был проведен геномный анализ РЭ в рамках проекта Атлас генома человека (TCGA). В

опухолях эндометрия выделены 4 основных молекулярных подтипа: POLE-ультрамутированная; MMR-дефицитная; p53-мутантная; неспецифический молекулярный подтип [7, 8, 9, 10]. Дальнейший анализ молекулярных подтипов показал, что группы неоднородны с точки зрения прогностических результатов [49].

Мутация полимеразы эpsilon (POLE-ультрамутированный) встречается в 6–9 % РЭ у молодых и худых женщин, часто обнаруживается при эндометриоидном гистологическом подтипе и ранней стадии заболевания. Исследования в когортах PORTEC показали благоприятный прогноз независимо от проводимого адьювантного лечения. Хотя опухоли с мутацией POLE часто имеют более агрессивные морфологические признаки (низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия), однако имеют самые высокие показатели 5-летней выживаемости в районе 95–97 % [50, 51, 52]. При этом метаанализ показал, что рецидивы наблюдаются лишь у 3,7 % (11 из 294) пациентов, с высоким показателем выживаемости в 72 %. Таким образом, у больных с мутацией POLE имеется низкий риск рецидива заболевания, что отражается в наиболее благоприятном прогнозе, вне зависимости от проводимого адьювантного лечения.

В исследовании ProMisE было выявлено, что мутация гена TP53 коррелирует с аномальными результатами иммуногистохимического исследования (ИГХ) для опухолевого белка p53, что имеет высокую межлабораторную воспроизводимость, и составляет порядка 13–18 % случаев РЭ. Определение опухоли эндометрия с мутантным p53 молекулярным подтипом связана с плохим прогнозом, на нее приходится порядка 50–70 % смертности при РЭ [53]. При этом доля случаев с аномальным профилем экспрессии белка p53 составляет 93 % при серозном РЭ, 85 % — при карциносаркоме, 38 % — при светлоклеточном, 22 % — при эндометриоидном низкодифференцированном раке и только 5 % — при эндометриоидных опухолях G1 и G2. В каждой из этих подгрупп это было связано с неблагоприятным прогнозом. Однако при выявлении мутации POLE или дефицита MMR опухоль относится к данным молекулярным подтипам, что связано с отсутствием значимых различий в прогнозе.

Молекулярная группа с дефицитом MMR составляет 20–30 % случаев РЭ и аналогична MSI в исходной геномной классификации [7, 9]. Выявление данного молекулярного подтипа возможно методом ИГХ, что делает его наиболее воспроизводимым и менее дорогостоящим. Показано, что статус MMR связан с промежуточным прогнозом для РЭ и имеет значимость в

назначении лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Опухоли с неспецифическим молекулярным подтипом, не имеющие мутации POLE, характеризующиеся профилем экспрессии белка p53 нормального (дикого) типа и интактным MMR, связаны с 40–50 % всех карцином эндометрия. Пациенты данной группы, как правило, имеют высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона с высоким ответом на гормонотерапию.

Однако данная классификация не нашла широкого применения в реальной клинической практике в связи с низкой воспроизводимостью, большими экономическими затратами на исследование и отсутствием достоверных сведений

о клинических исходах у первичных пациентов [54, 55, 56].

На основании полученных данных, FIGO в 2023 г. предложило следующую классификацию (табл. 5). Стадия I ограничена маткой и яичником и имеет 5 подстадий. Подстадия IA1 характеризуется опухолью, ограниченной эндометрием или эндометриодной аденокарциномой низкой степени злокачественности, к IA2 относятся неагрессивные гистологические типы с поражением менее 1/2 толщины миометрия с очаговой лимфоваскулярной инвазией или без нее, к IA3 — эндометриодный рак низкой степени злокачественности, ограниченный маткой и яичником. Стоит отметить, что следует отличать стадию IA3 от обширного распространения РЭ стадия

Таблица 5. Классификация рака эндометрия (FIGO 2023)
Table 5. Staging of endometrial cancer (FIGO 2023)

| FIGO | Описание |
|---|---|
| I стадия | Опухоль ограничена телом матки и яичником |
| IA стадия | Опухоль, ограниченная эндометрием, ИЛИ неагрессивный гистологический тип, т.е. Low-grade эндометриодная аденокарцинома, с инвазией менее половины миометрия без или очаговым поражением лимфоваскулярного пространства (LVSI) ИЛИ заболевание с хорошим прогнозом |
| IA1 | Неагрессивный гистологический тип, ограниченный полипом эндометрия ИЛИ ограниченный эндометрием |
| IA2 | Неагрессивный гистологический тип с поражением менее половины миометрия без или очаговым поражением LVSI. |
| IA3 | Low-grade эндометриодная аденокарцинома, ограниченная маткой и яичником |
| IB стадия | Неагрессивный гистологический тип с инвазией половины или более толщины миометрия, с отсутствием или очаговым поражением LVSI |
| IC стадия | Агрессивные гистологические типы ^a , т.е. ограниченные полипом или ограниченные эндометрием |
| Стадия IA _m ^{POLEmut} | POLE-ультрамутированная карцинома эндометрия, ограниченная телом матки или с распространением на шейку матки, независимо от степени LVSI или гистологического типа |
| II стадия | Опухоль распространяется на строму шейки матки без распространения за пределы матки ИЛИ со значительным LVSI ИЛИ агрессивные гистологические типы с инвазией в миометрий |
| IIA стадия | Инвазия стромы шейки матки при неагрессивных гистологических типах опухоли |
| IIВ стадия | Значительное LVSI ⁶ при неагрессивных гистологических типах опухоли |
| IIС стадия | Агрессивные гистологические типы опухоли с любым поражением миометрия |
| Стадия IIС _m ^{p53abn} | p53-мутантная карцинома эндометрия, ограниченная телом матки, с любой инвазией миометрия, с инвазией шейки матки или без нее, независимо от степени LVSI или гистологического типа |
| III стадия | Локальное и/или региональное распространение опухоли любого гистологического подтипа |
| IIIA стадия | Прорастание серозной оболочки матки, поражение маточных труб или яичников путем прямого распространения или метастазирования. |
| IIIA1 | Распространение на яичник или маточную трубу (за исключением случаев, когда соответствует критериям стадии IA3) |
| IIIA2 | Поражение подсерозной оболочки матки или распространение через серозную оболочку матки |
| IIВ стадия | Метастазирование или прямое распространение во влагалище и/или параметрий или тазовую брюшину |
| IIВ1 | Метастазы или прямое распространение во влагалище и/или параметрий |
| IIВ2 | Метастазы в тазовую брюшину |
| IIС стадия | Метастазы в регионарных лимфатических узлах (тазовых или поясничных) |
| IIС1 стадия | Метастазы в тазовых лимфатических узлах |
| IIС1i | Микрометастазы |
| IIС1ii | Макрометастазы |
| IIС2 стадия | Метастазы в парааортальные лимфатические узлы вплоть до почечных сосудов с метастазами в тазовые лимфатические узлы или без них. |
| IIС2i | Микрометастазы |
| IIС2ii | Макрометастазы |
| IV стадия | Распространение на слизистую мочевого пузыря и/или слизистую кишечника и/или отдаленные метастазы |
| IVA стадия | Инвазия слизистой оболочки мочевого пузыря и/или слизистой оболочки кишечника. |
| IVB стадия | Метастазы в брюшную полость за пределами таза. |
| IVC стадия | Отдаленные метастазы, включая метастазы в любые вне- или внутрибрюшные лимфатические узлы над почечными сосудами, легкие, печень, головной мозг или кости. |

^aАгрессивные гистологические типы включают эндометриодную аденокарциному высокой степени злокачественности (3 степень, High-grade), серозные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные, мезонефроподобные, желудочно-кишечного типа муцинозные карциномы и карциносаркомы; ⁶по определению ВОЗ 2021: значительное поражение лимфоваскулярного пространства (LVSI) = 5 или более сосудов.

ША1 по FIGO 2023 г. по следующим критериям: одностороннее поражение яичника без инвазии/разрыва капсулы, поверхностная инвазия миометрия, отсутствие обширной лимфоваскулярной инвазии (LVSI), что соответствует поражению 5 или более сосудов, наличие дополнительных диссеминатов. Стадия IV включает неагрессивные гистологические подтипы опухоли с инвазией половины или более толщины миометрия, а также с отсутствием или очаговой LVSI. При IC стадии выявляют опухоли с агрессивными гистологическими типами, которые ограничены полипом или эндометрием. К агрессивным гистологическим типам относят эндометриоидные аденокарциномы высокой степени злокачественности (G3), серозные, светлоклеточные, недифференцированные, смешанные, мезонефроподобные, желудочно-кишечного типа муцинозные карциномы и карциносаркомы. II стадия была разделена: IIA стадия выявляется при инвазии стромы шейки матки при неагрессивных гистологических типах опухоли; IIB характеризуется обширной LVSI при неагрессивных гистологических типах опухоли; IIC включает опухоли агрессивных гистологических типов с любой инвазией миометрия тела матки. III стадия по-прежнему включает обширную группу проявлений заболевания, и в т. ч. локальное и/или региональное распространение опухоли любого гистологического подтипа. IIIA1 стадия описана выше и требует дифференцировки с IA3 стадией; в то время как IIIA2 стадия включает распространение опухоли на серозный и подсерозный слой матки. IIIB стадия представлена IIIB1 стадией, при которой выявляются метастазы или прямое распространение опухоли во влагалище и/или параметрий, и IIIB2 стадией, когда выявляются диссеминаты по тазовой брюшине. IIIC стадия характеризует поражение лимфатических коллекторов и отражает современное представление о статусе ЛУ, при этом изолированные опухолевые клетки (ITC) не считаются метастатическими и рассматриваются как pN0(i+).

IIIC1 стадия, как в классификации FIGO 2009 г., характеризуется поражением тазовых ЛУ. При этом она включает в себя статус метастатического поражения ЛУ, согласно классификации, AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017. Так, микрометастаз в тазовые ЛУ отмечают как IIIC1i стадию по FIGO 2023, а макрометастазы — IIIC1ii стадию по FIGO 2023. Аналогичным образом произошло распределение стадий при поражении парааортальных ЛУ, где микрометастаз отмечают как IIIC2i стадию по FIGO 2023, а макрометастазы — IIIC2ii стадию по FIGO 2023. Согласно новой классификации, стадия IVB по FIGO 2009 г. разделилась на IVB — метастазы в брюшной полости за преде-

лами малого таза и IVC стадию, включающую метастазы в любые вне- или внутрибрюшные ЛУ над почечными сосудами, легкими, печенью, мозгом или костями.

Заключение

Рак эндометрия, в первую очередь, требует проведения хирургического стадирования с детальной морфологической оценкой опухоли, обязательным определением морфологического типа опухоли, степени дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии, а возможно и углубленным молекулярным исследованием для стратификации групп риска и факторов, которые могут повлиять на решение об адьювантной терапии. Еще более значимой в плане хирургического стадирования в новой классификации является обязательное определение статуса ЛУ, при этом биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) является адекватной альтернативой систематической лимфаденэктомии для определения стадии. Новая система стадирования позволяет применять протокол СЛУ у всех пациентов с карциномой эндометрия. Однако стоит отметить, что биопсию СЛУ стоит проводить только в сочетании с процедурами ультрастадирования. В связи с тем, что добавление молекулярной характеристики опухоли в систему стадирования РЭ позволяет улучшить отбор пациентов для проведения им хирургического, лучевого и системного лечения, важной задачей в современных условиях является внедрение новой классификации РЭ в реальную клиническую практику медицинских учреждений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the preparation of the publication: conception of the work; acquisition, analysis and interpretation of data; drafting and editing of the article; and checking and approving the text of the article.

All authors have approved the final version of the article to be published and agree to take responsibility for all aspects of the work, including proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 252. (In Rus)].
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 239. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). State of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022: 239. (In Rus)].
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 36-46.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4).
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., et al. Рак тела матки и саркомы матки. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s2-1): 263-279.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>. [Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., et al. Cancer of the corporis uteri and sarcoma of the uterus. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2-1): 263-279.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279>. (In Rus)].
- Talhok A., McConechy M.K., Leung S., et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017; 123(5): 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>.
- Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N., et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013; 497(7447): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
- Guan J., Xie L., Luo X., et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification. *J Gynecol Oncol*. 2019; 30(1): e13.-DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e13>.
- Talhok A., McAlpine J.N. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016; 3: 14.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0035-4>.
- Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14: 339-367.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117043609>.
- Zheng W. Molecular classification of endometrial cancer and the 2023 FIGO staging: exploring the challenges and opportunities for pathologists. *Cancers* (Basel). 2023; 15(16): 4101.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15164101>.
- Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 162(2): 383-394.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>.
- Mikuta J.J. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. *Cancer*. 1993; 71(4 Suppl): 1460-3.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.2820710409>.
- Lewis B.V., Stallworthy J.A., Cowdell R. Adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970; 77(4): 343-8.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1970.tb03530.x>.
- Schwartz A.E., Brunshwig A. Radical panhysterectomy and pelvic node excision for carcinoma of the corpus uteri. *Surg Gynecol Obstet*. 1957; 105(6): 675-80.
- Roden A.T. The treatment of carcinoma of the body of the uterus. *Proc R Soc Med*. 1964; 57(6): 467-78.
- Rickford R.B.K. Involvement of pelvic lymph nodes in carcinoma. *Amer J Obstet Gynecol*. 1965; 91: 1060-1065.
- Lees D.H. An evaluation of treatment in carcinoma of the body of the uterus. *J Obstet Gynaecol Brit Commonw*. 1969; 76: 615-623.
- Creasman W.T., Boronow R.C., Morrow C.P., et al. Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. A preliminary report. *Gynecol Oncol*. 1976; 4(3): 239-43.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(76\)90028-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(76)90028-7).
- Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T., et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984; 63(6): 825-32.
- DiSaia P.J., Creasman W.T., Boronow R.C., Blessing J.A. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151(8): 1009-15.-DOI: <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0002937885903710>.
- Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987; 60(8 Suppl): 2035-41.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2-8).
- Morrow C.P., Bundy B.N., Kurman R.J., et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991; 40(1): 55-65.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90086-K](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90086-K).
- Rungruang B., Olawaiye A.B. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. *Rev Obstet Gynecol*. 2012; 5(1): 28-34.
- Boronow R.C. Endometrial cancer and surgical staging: a personal assessment. *Philipp J Obstet Gynecol*. 1998; 22(3): 71-7.
- Abu-Rustum N.R., Zhou Q., Iasonos A., et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(3): 511-6.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820cc305>.
- Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 Suppl 1: S105-43.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60031-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60031-3).

28. McEachron J., Marshall L., Zhou N., et al. Evaluation of survival, recurrence patterns and adjuvant therapy in surgically staged high-grade endometrial cancer with retroperitoneal metastases. *Cancers*. 2021; 13(9): 2052.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13092052>.
29. Morice P., Leary A., Creutzberg C., et al. Endometrial cancer. *Lancet* (London, England). 2016; 387(10023): 1094-1108.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0).
30. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. Vol 4. 5th ed. IARC Press. 2020.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>.
31. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016; 122(18): 2787-2798.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30094>.
32. National Institutes of Health Cancer Facts: Uterine cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.-URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
33. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2023; 73(1): 17-48.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
34. Heidinger M., Simonnet E., Koh L. et al. Therapeutic approaches in patients with bone metastasis due to endometrial carcinoma - A systematic review. *Journal of Bone Oncology*. 2023; 41: 100485.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2023.100485>.
35. Chan J.K., Wu H., Cheung M.K., et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 106: 282-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.033>.
36. Straughn J.M. Jr., Huh W.K., Kelly F.J., et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2002; 84: 194-200.-DOI: <https://doi.org/10.1006/gyngo.2001.6494>.
37. Wright J.D., Fiorelli J., Schiff P.B., et al. Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time. *Cancer*. 2009; 115: 1276-85.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24160>.
38. Lewin S.N., Herzog T.J., Barrena Medel N.I., et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(5): 1141-9.-DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f39849>.
39. Reisinger S.A., Staros E.B., Mohiuddin M. Survival and failure analysis in stage II endometrial cancer using the revised 1988 figo staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21(4): 1027-32.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90745-p](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90745-p).
40. Sartori E., Gadducci A., Landoni F., et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001; 11: 430-7.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2001.01061.x>.
41. Cohn D.E., Woeste E.M., Cacchio S., et al. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 1062-7.15.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000260871.87607.25>.
42. Wright J.D., Fiorelli J., Kansler A.L., et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200: 419.e1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.003>.
43. Geller M.A., Ivy J., Dusenbery K.E., et al. A single institution experience using sequential multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in the 'sandwich' method for high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010; 118: 19-23.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.11.025>.
44. Secord A.A., Havrilesky L.J., O'Malley D.M., et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 114: 442-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.005>.
45. Havrilesky L.J., Cragun J.M., Calingaert B., et al. The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 104: 401-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.027>.
46. Mariani A., Webb M.J., Keeney G.L., et al. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2002; 86: 38-44.-DOI: <https://doi.org/10.1006/gyngo.2002.6713>.
47. Tebeu P.M., Popowski G.Y., Verkooijen H.M., et al. Impact of peritoneal cytology on survival of endometrial cancer patients treated with surgery and radiotherapy. *Br J Cancer*. 2003; 89: 2023-6.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601446>.
48. Mariani A., Dowdy S.C., Podratz K.C. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105(2): 110-1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.008>.
49. Stelloo E., Nout R.A., Osse E.M., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
50. León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>.
51. Mitric C., Bernardini M.Q. Endometrial cancer: transitioning from histology to genomics. *Curr Oncol*. 2022; 29(2): 741-757.-DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29020063>.
52. van Gool I.C., Bosse T., Church D.N. POLE proofreading mutation, immune response and prognosis in endometrial cancer. *Oncoimmunology*. 2015; 5(3): e1072675.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1072675>.
53. Jamieson A., Thompson E.F., Huvila J., et al. p53abn endometrial cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 3: 1312.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002256>.
54. Drocaș I., Crăițoiu Ș., Stepan A.E., et al. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrioid endometrial adenocarcinomas. *Rom J Morphol Embryol*. 2022; 63(1): 113-120.-DOI: <https://doi.org/10.47162/RJME.63.1.11>.
55. Canlorbe G., Laas E., Bendifallah S., et al. Contribution of immunohistochemical profile in assessing histological grade of endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(5): 2191-8.
56. Porzio R., Cordini C., Rodolfi A.M., et al. Triple negative endometrial cancer: Incidence and prognosis in a monoinstitutional series of 220 patients. *Oncol Lett*. 2020; 19(3): 2522-2526.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11329>.

Поступила в редакцию / Received / 13.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Максим Олегович Очиров / Maksim O. Ochirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>, SPIN: 5901-2291.

Лариса Александровна Коломиец / Larisa A. Kolomiets / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>, SPIN: 6316-1146.

Сергей Владимирович Вторушин / Sergey V. Vtorushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, SPIN: 2442-4720.

Лилия Дмитриевна Жуйкова / Lilia D. Zhuikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>, SPIN: 3260-1308.

Ольга Николаевна Чуруксаева / Olga N. Churuksaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3439-8830>, SPIN: 4769-0636.

Алиса Борисовна Виллерт / Alisa B. Villert / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-1917>, SPIN: 1975-0042.

Юлия Михайловна Трущук / Yulia M. Truschuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-2601>, SPIN: 9852-3387.

Анастасия Алексеевна Мальцева / Anastasia A. Malsteva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-731X>, SPIN: 8144-2041.

Татьяна Юрьевна Мамонова / Tatiana Yu. Mamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-3456-7624>, SPIN: 5118-9698.





© И.В. Решетов^{1,2}, Г.Г. Хакимова^{3,4}, А.Д. Зикиряходжаев^{5,6,7}, М.В. Мошурова⁵,
Ш.Г. Хакимова^{4,5}, Н.М. Джантемирова⁸, Л.П. Казарян⁵, В.О. Тимошкин⁵

Роль биопсии сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии. Обзор литературы

¹Институт кластерной онкологии имени профессора Л.Л. Левшина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

²Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³Ташкентский городской филиал «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁸Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

© Igor V. Reshetov^{1,2}, Gulnoz G. Khakimova^{3,4}, Aziz D. Zikiryakhodzhaev^{5,6,7}, Marianna V. Moshurova⁵, Shakhnoz G. Khakimova^{4,5}, Nazgul M. Dzhantemirova⁸, Ludmila P. Kazaryan⁵, Vladislav O. Timoshkin⁵

The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy. Literature review

¹Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

²Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, the Russian Federation

³Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

⁴Department of Pediatric Oncology of Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

⁵P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute - Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁷Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, the Russian Federation

⁸Astana Medical University Multidisciplinary Medical Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

Применение биопсии «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ) при раке молочной железы (РМЖ) представляет собой минимально травматичную манипуляцию, которая является золотым стандартом диагностики регионарного лимфоколлектора и альтернативой аксиллярной лимфодиссекции, что позволяет избежать, в первую очередь, таких осложнений как контрактура плечевого сустава, лимфедема руки. Данный обзор литературы направлен на анализ результатов БСЛУ у пациентов с первоначально cN+ статусом РМЖ, у которых после неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) наблюдалась конверсия аксиллярных лимфатических узлов (ycN0). В ходе исследования проанализированы публикации в базах данных: PubMed

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer (BC) is a minimally traumatic procedure that is the gold standard for the diagnosis of regional lymph node disease and an alternative to axillary lymph node dissection, avoiding complications such as shoulder contracture and arm lymphedema. This literature review analyzes the results of SLNB in patients with cN+ breast cancer status with conversion into ycN0 after neoadjuvant chemotherapy (NACT). The study analyzed publications in the databases PubMed, Scopus and Cochrane, as well as national works, for the period from January 2019 to December 2023.

The incidence of false negative SLNB results in patients with cN+ status after NACT was no more than 19.3 %. Analy-

и Cochrane, а также отечественные работы, за период с января 2019 г. по декабрь 2023 г. Частота ложноотрицательных результатов БСЛУ у пациентов с исходным cN+ статусом после НАХТ составила не более 19,3 %. При анализе влияния количества удаляемых сторожевых лимфатических узлов на выживаемость без прогрессирования и безрецидивную выживаемость при условии достижения ycN0 после НАХТ закономерностей выявлено не было. Размер остаточной опухоли в молочной железе ≥ 5 мм и лимфоваскулярная инвазия были признаны независимыми факторами риска вовлечения несторожевых аксиллярных лимфатических узлов, а достижение полного патоморфологического ответа в молочной железе — фактором, повышающим возможность достижения полного патоморфологического ответа в регионарных лимфатических узлах и статистически значимо увеличивающим общую выживаемость. Анализ безрецидивной выживаемости у пациентов в группе с конверсией лимфатических узлов, при сравнении с группой с исходным cN0 статусом, которым выполнили БСЛУ после лекарственного лечения, не выявил статистически значимых различий. Частота локорегионарных рецидивов в обоих когортах составила не более 4,1 % за период наблюдения равный 5 годам. Таким образом, выбор в пользу БСЛУ после НАХТ улучшает показатели качества жизни больных РМЖ без снижения общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы; биопсия сторожевого лимфатического узла; неoadъювантная химиотерапия

Для цитирования: Решетов И.В., Хакимова Г.Г., Зикирходжаев А.Д., Мошурова М.В., Хакимова Ш.Г., Джантемирова Н.М., Казарян Л.П., Тимошкин В.О. Роль биопсии сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1040-1047. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1040-1047

✉ Контакты: Тимошкин Владислав Олегович, vladislav.timoshkin.99@mail.ru

Введение

Неотъемлемым этапом лечения больных раком молочной железы (РМЖ) остается хирургический метод — радикальная мастэктомия в модификациях D. Patey и W. Dyson или J. Madden. Однако взгляды на объем выполняемого хирургического вмешательства в последние несколько десятков лет были неоднократно пересмотрены. Общая тенденция этих изменений отражает стремление современной онкологии к органосохраняющим операциям [1]. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) во всем мире является стандартным методом диагностики регионарного лимфатического коллектора у больных ранним РМЖ [2]. БСЛУ представляет собой минимально травматичную манипуляцию, которая является методом выбора и в значительной степени заменила аксиллярную лимфодиссекцию (АЛД) на ранних стадиях РМЖ. К преимуществам этого метода относятся: минимальная инвазивность процедуры и возможность избежать осложнений АЛД [1, 3–6]. Ранее показанием для проведения НАХТ являлись только нерезектабельные формы РМЖ, но сегодня это золотой стандарт

лечения у порядка 40 % пациенток РМЖ [20]. При местно-распространенном РМЖ с верифицированным поражением подмышечных лимфатических узлов (cN+) НАХТ, в ряде случаев, позволяет достигнуть ycN0 статуса и, таким образом, в последующем сделать выбор в пользу консервативной хирургии аксиллярной зоны, по сравнению с АЛД, и снизить частоту таких осложнений как контрактура плечевого сустава, лимфедема руки, парестезия, хроническая боль, ограничение движений, лимфангит и фиброз тканей [7–15]. Кандидаты к проведению НАХТ представляют собой гетерогенную группу пациентов, и выбор схемы НАХТ основывается на молекулярных характеристиках опухоли [16]. По результатам НАХТ, в 20–80 % случаев в зависимости от характеристик опухоли достигается полный патоморфологический ответ (pCR) [16–18]. По данным нескольких исследований, при трижды негативном РМЖ частота pCR подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) превышает 50 %, при HER-2-положительном РМЖ — достигает 80 %. Взаимосвязь между pCR и увеличением общей выживаемости (ОВ) находит меньше доказательств в случаях люминального

Keywords: breast cancer; sentinel lymph node biopsy; neoadjuvant chemotherapy

For Citation: Igor V. Reshetov, Gulnoz G. Khakimova, Aziz D. Zikiryakhodzhaev, Marianna V. Moshurova, Shakhnoz G. Khakimova, Nazgul M. Dzhantemirova, Ludmila P. Kazaryan, Vladislav O. Timoshkin. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1040-1047. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1040-1047

Исследования по изучению биопсии сторожевого узла после проведения неoadьювантной химиотерапии за период с 2019 по 2023 гг.

Studies on sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for the period from 2019 to 2023

| Авторы, годы | Цель исследования | Стадия; медиана наблюдения (мес.) | Кол-во больных | Медиана удаленных ЛУ | Частота ЛОР, % | ОВ, % | ВБП, % | РР, % |
|---|---|-----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|-------|--------|-------|
| Classe et al. [27], 2010–2014 (2019) | Оценить диагностическую точность и безопасность БСЛУ | cT1-4, N0-N2; 36 мес. | 351 | 2;(1-8) | 11,9 | - | - | - |
| Berberoglu et al. [28] (2020) | Оценить диагностическую точность БСЛУ | cT0-4, N0-N2 | 91 | 2;(1-4) | 5,7 | - | - | - |
| Piltin et al. [32], 2009–2019 (2020) | Сравнить БСЛУ с АЛД | cT1-4, N1-3; 34 мес. | 602 | 3;(1-12) | 3,8 | - | 97,4 | 0,9 |
| Barrio et al. [37], 2013–2019 (2021) | Оценить регионарный рецидив | cT1-3, N1; 40 мес. | 555 | 4;(3–5) | - | - | 92,7 | 1 |
| Cabioğlu et al. [38], 2004–2018 (2021) | Оценить факторы, влияющие на РР и общий результат | cT1-4, N1-N3; 36 мес. | 303 | 3 | - | - | 88,0 | 1,1 |
| Damin et al. [35], 2010–2016 (2021) | Оценить прогностическую значимость БСЛУ | cT1-4, N1-N2; 55,8 мес. | 59 | 2 | < 10 | 89,0 | 82,0 | 2,6 |
| Kim et al. [41], 2006–2015 (2021) | Оценить безопасность, частоту РР | cT1-4, N1-3; 57 мес. | 223 | 2,2;(1-4) | 10 | 96,3 | 94,2 | 1,1 |
| Lee et al. [36], 2003–2014 (2021) | Оценить прогноз и онкологические исходы БСЛУ | cT1-T4, N1-3; 60 мес. | 242 | 4,9;(2-8) | - | 93,0 | 98,0 | 2,0 |
| Riogi et al. [34], 2007–2016 (2021) | Оценить эффективность НАХТ по регионарным ЛУ | cN0-N+ | 165 | 2;(1–7) | - | 79,4 | 24,0 | 0,0 |
| Sharp et al. [42], 2004–2018 (2021) | Оценить частоту РР при БСЛУ | cT1-3, N0-N2; 46,8 мес. | 68 | (1≥ 3) | - | 85,0 | 85,0 | 3,0 |
| Wong et al. [33], 2013–2018 (2021) | Оценить онкологическую безопасность БСЛУ | cT1-3, N0-N2; 36 мес. | 132 | 3;(2–4) | - | - | - | 5,9 |
| Martelli et al. [40], 2007–2015 (2022) | Оценить ОВ, ВБП у пациентов после БСЛУ | cT2, N0-1; 108 мес. | 121 | 2;(1–8) | - | 89,0 | 79,0 | 0,0 |
| Galimberti et al. [39] (2023) | Оценить РР у пациенток после БСЛУ | cT1-3, N0-N2; 120 мес. | 222 | 2;(1–6) | - | - | - | 1,8 |
| Jimenez-Gomez et al. [29], 2010–2017 (2023) | Оценить диагностическую точность БСЛУ | cT1b-T4, N+; 60 мес. | 168 | ≥ 2 | 7 | - | 41,4 | <1 |
| Tinterri et al. [6], 2008–2021 (2023) | Оценить показатели выживаемости у пациенток с cN0/cN+ при БСЛУ после НАХТ | cT1-4, N0-N+; 50 мес. | 160 | 1 | - | 93,2 | 83,6 | 1,3 |

Примечание: БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла; ЛУ — лимфатический узел; ЛОР — ложно отрицательный результат; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; РР — регионарный рецидив; НАХТ — неoadьювантная химиотерапия; АЛД — аксиллярная лимфодиссекция.

В РМЖ с высоким пролиферативным индексом и в опухолях с отрицательным РП. Наименьшая корреляция была показана для люминального А РМЖ [19–21]. Воздействие НАХТ может приводить к гетерогенной регрессии опухоли с разной степенью патоморфологического ответа в подмышечных ЛУ, а также анатомической модификации лимфодренажной системы, вследствие повреждения лимфатических сосудов на фоне воспалительных реакций и фиброза [22–25]. Таким образом, эти события могут привести к неправильному картированию СЛУ, увеличивая частоту ложноотрицательных результатов (ЛОР) для БСЛУ до 10 % [23, 24, 26].

Данный обзор литературы направлен на анализ результатов БСЛУ у пациентов с первоначально cN+ РМЖ, у которых после НАХТ диагностирован усN0 статус.

Результаты и обсуждение

Проведение БСЛУ на I этапе лечения позволяет оценить исходный статус ЛУ и, при необходимости, расширить показания для назначения НАХТ с последующим повторным хирургическим вмешательством в объеме резекции опухоли молочной железы, либо мастэктомии. И наоборот, БСЛУ может выполняться после

НАХТ. В ходе исследования проанализированы следующие аспекты исследований, опубликованных в базах данных PubMed, Scopus и Cochrane в период с января 2019 г. по декабрь 2023 г. (таблица).

Частота выявления ложноотрицательных результатов БСЛУ

В исследовании GANEA2 J.M. Classe и соавт. у пациентов РМЖ с конверсией ЛУ после НАХТ (сN+→усN0) частота ложноотрицательных результатов составила 11,9 % (95 % ДИ 7,3–17,9 %), при этом отмечено ее увеличение до 19,3 % при удалении только одного СЛУ. При анализе 957 пациентов среди 419 пациенток из группы с исходным сN0 статусом, которым выполнялась только БСЛУ, за время наблюдения произошел один регионарный рецидив. Среди пациенток исходной группы pN1 с успешным картированием ЛУ после НАХТ у 103 был отрицательный СЛУ. Многофакторный анализ показал, что размер остаточной опухоли в молочной железе после НАХТ ≥ 5 мм и лимфоваскулярная инвазия остаются независимыми предикторами вовлечения несторожевых аксиллярных ЛУ. Для пациентов с первоначально сN+ статусом и отрицательным СЛУ после НАХТ, при условии остаточной опухоли молочной железы размером 5 мм и более и отсутствии лимфоваскулярной инвазии, риск выявления метастаза при АДД составляет 3,7 % независимо от количества удаленных СЛУ [27].

К. Verberoglu и соавт. исследовали диагностическую ценность БСЛУ, где СЛУ был идентифицирован у 92,6 % ($n = 87/94$) пациенток. Авторы оценивали чувствительность, специфичность и точность метода прогнозирования макростазирования, что составило 85,7 %, 86,5 % и 86,2 % соответственно с частотой ЛОР в 5,7 %. Исследователи пришли к выводу, что использование радиоизотопного метода картирования СЛУ является эффективным для отбора пациенток, нуждающихся в АДД, даже после НАХТ [28]. М. Jimenez-Gomez и соавт. в ретроспективном исследовании, в которое включили 1 100 пациенток, выявили частоту ЛОР при БСЛУ после НАХТ менее 10 %. При этом у 60 пациентов из 168 в результате НАХТ достигнут pCR. У 6 больных зарегистрирован регионарный рецидив. [29].

Схожие результаты были получены в отечественной работе Ю.И. Волковой и соавт., где 176 больных были разделены на 4 группы в зависимости от объема хирургического лечения РМЖ. В I группу вошли 40 больных с сN0, которым выполняли БСЛУ перед НАХТ. В случае получения метастатического пораже-

ния СЛУ, пациентам выполняли операцию на молочной железе и ЛАЭ после НАХТ. Во II группу вошли 44 больных с сN0, которым выполняли БСЛУ после НАХТ. При выявлении метастаза в СЛУ, объем хирургического вмешательства на регионарном лимфоколлекторе расширяли до лимфодиссекции. В III группу вошли 47 больных с клинически позитивными ЛУ, у которых был выявлен регресс метастатически измененных ЛУ после НАХТ (сN1→усN0). Данной группе выполняли БСЛУ с последующей лимфодиссекцией. В IV группу (контрольную) вошли 45 больных с клинически негативными ЛУ (сN0→усN0), которым выполняли лимфодиссекцию после НАХТ. Согласно результатам исследования БСЛУ после НАХТ, в случае (сN0→усN0), позволяет сократить объем хирургического вмешательства на зонах регионарного метастазирования. Показатели применения БСЛУ перед НАХТ и после нее сопоставимы: чувствительность — 76,9 % и 66,6 % соответственно; специфичность — 100 %; эффективность — 92,5 %; прогностичностью истинно-отрицательного результата — 90 %, прогностичностью истинно-положительного результата — 76,9 % [41].

В работе А.С. Емельянова и соавт. при анализе 310 пациенток сT1-3N0-1M0 РМЖ неoadьювантная химиотерапия увеличивает частоту выполнения органосохраняющей операции с 38 % до 54 %. Частота регресса метастатически измененных ЛУ на фоне НАХТ с переходом сN1 до урN0 составила 51,4 %, что позволило снизить частоту аксиллярной лимфодиссекции у пациентов категории сN1 до начала лечения со 100 % до 48 %, и выполнить только БСЛУ в 52 %. Частота ложноотрицательных результатов БСЛУ составила 4,7 % при обнаружении трех сигнальных ЛУ (95 % ДИ, от 0,0 до 15,8) [42].

Влияние БСЛУ на регионарный рецидив

В исследовании, проведенном М.А. Piltin и соавт., 159 пациенткам с поражением аксиллярных ЛУ (сN1/2) до НАХТ и последующем усN0 статусом (сN1/2→усN0) выполняли БСЛУ, и только у 1 пациентки развился регионарный рецидив. Авторы не выявили статистически значимых различий в частоте встречаемости регионарных рецидивов за 2 года наблюдения между пациентками группы выполнения БСЛУ и группы АДД, составив 99,1 % и 96,4 % ($p = 0,10$) соответственно. Таким образом, у пациенток с полным ответом после НАХТ с БСЛУ не наблюдалось ухудшения показателя безрецидивной выживаемости, по сравнению с АДД [30].

S.M. Wong и соавт. также подтвердили эффективность БСЛУ у пациенток с ранним

РМЖ. Среди 244 пациенток после НАХТ и хирургического лечения с БСЛУ, у 112 (45,9 %) зафиксирован cN0 статус исходно, тогда как у 132 (54,5 %) cN1/2 → ucN0 конверсия после лечения. Из пациенток с cN0 статусом у 102 (91,1 %) подтвержден ypN0, по сравнению с 60 пациентками с cN1/2 (45,5 %; $p < 0,001$). Для 101 пациентки cN0/ypN0 с БСЛУ, 5-летняя частота loco- и регионарных рецидивов составила 5,7 % (95 % ДИ 2,4–13,8) и 1 % (95 % ДИ 0,1–7,0) соответственно. Для 58 пациенток с cN1–2/ypN0 с БСЛУ, частота локальных и регионарных рецидивов в течение 5 лет составила 4,1 % (95 % ДИ 1,0–15,5) и 0 % соответственно [31].

В других исследованиях, опубликованных в 2021 г., сообщается об очень низком уровне или отсутствии регионарных рецидивов, что демонстрирует преимущества консервативного хирургического подхода на аксиллярной области без ухудшения онкологических исходов и контроля над заболеванием [32–34].

В то же время A.V. Barrio и соавт. провели исследование с включением 610 пациенток с cN1, получавших НАХТ с конверсией 91 % ($n = 555$) в ucN0. Низкая частота регионарных рецидивов отмечена у пациенток с выполнением БСЛУ при pCR в молочной железе (42 % ($n = 234$) с ≥ 3 отрицательными СЛУ, что подтверждает отсутствие необходимости в выполнении АЛД у данной когорты больных [35].

Недавно С. Tinterri и соавт. проанализировали пациенток cN0 ($n = 131$) и cN+ ($n = 160$), с достижением полного клинического ответа в регионарных ЛУ после НАХТ с выполнением БСЛУ. Регионарный рецидив зарегистрирован у 2,6 % ($n = 3$) с cN0 и у 1,3 % ($n = 2$) с cN+. Существенных различий показателей выживаемости в обеих группах не отмечено [6].

Влияние БСЛУ на прогноз

В своем многоцентровом исследовании N. Sabioglu и соавт. проанализировали 303 пациентки cN+, 211 из которых достигли полного ответа после НАХТ. Авторы отметили, что некоторые факторы, такие как полный патологический ответ только в ЛУ или в молочной железе и ЛУ, cT1-2 влияют на регионарный исход. Они доказали, что можно избежать АЛД у пациенток, получивших НАХТ с последующим выполнением БСЛУ при условии проведения лучевой терапии на область аксиллярных ЛУ [36].

В 2023 г. V. Galimberti и соавт. провели ретроспективный анализ 396 пациенток с cT1-4cN0-1-2, у которых после НАХТ достигнут ucN0 статус. Пятилетняя общая выживаемость

составила 90,7 % (95 % ДИ, 87,7–93,7) во всей когорте, 93,3 % (95 % ДИ, 90,0–96,6) у пациенток с исходным cN0 и 86,3 % (95 % ДИ, 80,6–92,1) с изначальным cN1/2 статусом ($p = 0,12$). Регионарный рецидив зарегистрирован только у 1 (0,7 %) пациентки с первоначально cN1/2. У пациенток с исходным cN0, а также у пациентов с исходным cN1/2 и полным ответом на неоадьювантное лечение ypT0, отрицательные СЛУ были значимым предиктором благоприятного результата. Напротив, у пациенток с изначальным cN1/2 статусом, и обнаружением ypT1-3 после хирургического этапа, статус СЛУ (даже при выполнении АЛД) не влиял на выживаемость. Десятилетняя кумулятивная частота отдаленных событий для пациенток с cN1/2 и полным ответом на неоадьювантное лечение и пациенток с cN0 составила 16,6 % против 13,1 %, не показав статистически значимых различий ($p = 0,148$) [37].

В исследовании G. Martelli и соавт. оценивали ОВ и ВБП у пациенток после НАХТ с cN0 ($n = 81$) и пациенток с исходным cN1 статусом ($n = 272$) с конверсией в ucN0, для которых выполнение только БСЛУ, либо БСЛУ + АЛД зависело от подтверждения ypT0. Десятилетний анализ ОВ и ВБП между группами выполнения только БСЛУ, либо БСЛУ + АЛД показал отсутствие статистических значимых отличий, составив 89 % (95 % ДИ: 81–99 %) в группе БСЛУ и 86 % (95 % ДИ: 78–95 %) в группе БСЛУ + АЛД и 79 % (95 % ДИ: 68–92 %) против 69 % (95 % ДИ: 58–81 %) соответственно, без зафиксированных регионарных рецидивов в группе, где выполнена только БСЛУ [38].

В одноцентровом ретроспективном исследовании Н. Kim и соавт. сравнивали ОВ, ВБП и частоту послеоперационных осложнений, таких как лимфедема и ригидность плечевого сустава у пациенток после проведения БСЛУ или АЛД. Пятилетние результаты показателей ОВ и ВБП в группах БСЛУ и АЛД не выявили существенных различий составив 96,3 % и 94,2 % ($p = 0,392$); 89,2 % и 86,4 % ($p = 0,671$) соответственно. Интересно, у 4,3 % ($n = 4$) в группе БСЛУ и у 7,0 % ($n = 9$) в группе АЛД развился локорегионарный рецидив. Вместе с этим у значительно большего числа пациентов с АЛД наблюдались послеоперационные осложнения, особенно лимфедема 27,1 % ($n = 35$) против 8,5 % ($n = 8$), $p < 0,001$). Ригидность плечевого сустава также чаще наблюдалась в группе АЛД (7,0 % ($n = 9$) против 4,3 % ($n = 4$), $p = 0,57$). Таким образом, БСЛУ является подходящим малоинвазивным хирургическим вмешательством у пациенток, достигших полного ответа после НАХТ [39].

Требования к количеству исследованных лимфатических узлов

N.E. Sharp и соавт. показали, что ВБП существенно не различалась при удалении 1, 2 или ≥ 3 СЛУ, при плановом гистологическом исследовании подтверждался ypN0 статус. Так, среди 190 пациентов с гистологически отрицательными ЛУ после НАХТ, имеющими 1 ($n = 42$), 2 ($n = 46$) и ≥ 3 ($n = 102$) СЛУ, локальные и регионарные рецидивы встречались в 2,38 %, 6,52 % и 0,98 % ($p = 0,12$) и 7,14 %, 0 % и 1,96 % ($p = 0,09$) соответственно, а отдалённое метастазирование — в 16,67 %, 8,70 % и 7,84 % ($p = 0,27$). Время до выявления рецидива не различалось в зависимости от количества исследованных СЛУ ($p = 0,41$) [40]. V. Galimberti и соавт. при анализе 396 пациенток с cT1-4cN0-1-2 с конверсией в ycN0 после НАХТ также обнаружили, что корреляция с количеством удалённых СЛУ не отмечено [37].

Заключение

В ходе проведённого исследования частота ложноотрицательных результатов БСЛУ у пациентов с исходным cN1 после НАХТ составила не более 19,3 %. При этом частота ЛОР коррелировала с количеством удаляемых СЛУ и была выше при определении лишь 1 СЛУ. Однако при анализе влияния количества удаляемых СЛУ на ВБП и безрецидивную выживаемость при условии достижения ycN0 после НАХТ закономерностей выявлено не было. Кроме того, размер остаточной опухоли в молочной железе ≥ 5 мм и лимфоваскулярная инвазия были признаны независимыми факторами риска вовлечения несторожевых аксиллярных ЛУ, а достижение полного патоморфологического ответа в молочной железе, наоборот, фактором, повышающим возможность достижения ypN0 статуса. Анализ безрецидивной выживаемости у пациентов в группе с конверсией ЛУ (cN1→ycN0), при сравнении с группой с исходным cN0 статусом, которым выполнили БСЛУ после лекарственного лечения, по сообщениям разных авторов не выявил статистически значимых различий. Частота локорегионарных рецидивов в обоих когортах составила не более 4,1 % за период наблюдения равный 5 годам. Показатель общей выживаемости у пациентов после БСЛУ в группе достижения ycN0 после НАХТ по сообщениям авторов статистически значимо не отличался от пациентов с cN0 статусом до лечения. Отмечено увеличение ОБ при достижении полного патоморфологического ответа в молочной железе. В свою очередь, выполнение БСЛУ при непол-

ном патоморфологическом ответе у пациентов ycN0 с последующим подтверждением метастаза в сторожевых ЛУ при морфологическом исследовании и проведением АЛД не повышало общую выживаемость. Таким образом, выбор в пользу консервативной хирургической тактики, отказ от аксиллярной лимфодиссекции, значительно улучшают показатели качества жизни больных РМЖ и уменьшают развитие послеоперационных осложнений, без снижения общей и безрецидивной выживаемости.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed 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.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of the study: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman, K.V., et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305: 569-575.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>.
- Старкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., et al. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(6): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422>. [Starkova M.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019; 8(6):422-427.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198061422>. (In Rus)].
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissec-

- tion in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 546-553.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>.
4. Veronesi U., Viale G., Paganelli G., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010; 251: 595-600.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a>.
 5. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 318: 918-926.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>.
 6. Tinterri C., Sagona A., Barbieri E., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy: clinical experience with node-negative and node-positive disease prior to systemic therapy. *Cancers.* 2023; 15(6): 1719.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15061719>.
 7. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 1539-1545.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/82.19.1539>.
 8. Makris A., Powles T.J., Ashley S.E., et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1998; 9(11): 1179-1184.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1008400706949>.
 9. Fisher B., Brown A., Mamounas E., et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2483-2493.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>.
 10. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D., et al. Preoperative chemotherapy: updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 778-785.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.02>.
 11. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006; 106: 4-16.-DOI: <https://doi.org/10.1002/encr.21568>.
 12. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(9): 599-609.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djj158>.
 13. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006; 7(12): 983-990.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0).
 14. Cox C., White L., Allred N., et al. Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(5): 708-711.-DOI: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.017>.
 15. Zavagno G., De Salvo G.L., Scalco G., et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008; 247(2): 207-213.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31812e6a73>.
 16. Urso L., Evangelista L., Alongi P., et al. The value of semi-quantitative parameters derived from 18F-FDG PET/CT for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in a cohort of patients with different molecular subtypes of breast cancer. *Cancers.* 2022; 14(23): 5869.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14235869>.
 17. Tadros A.B., Yang W.T., Krishnamurthy S., et al. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery. *JAMA Surg.* 2017; 152(7): 665-670.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0562>.
 18. Caudle A.S., Bedrosian I., Milton D.R., et al. Use of sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer at diagnosis: practice patterns of American Society of breast surgeons members. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 2925-2934.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5958-4>.
 19. Pilewskie M., Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 549-555.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4163>.
 20. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L., et al. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: triple-negative and HER2+ subtypes. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 2241-2248.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6531-5>.
 21. Fisher C.S., Margenthaler J.A., Hunt K.K., Schwartz T. The landmark series: axillary management in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27: 724-729.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08154-5>.
 22. Charfare H., Limongelli S., Purushotham A.D. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2005; 92(1): 14-23.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.4840>.
 23. Nason K.S., Anderson B.O., Byrd D.R., et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000; 89: 2187-2194.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001201\)89:11<2187::AID-CNCR6>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001201)89:11<2187::AID-CNCR6>3.0.CO;2-%23).
 24. Pecha V., Kolarik D., Kozevnikova R., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2011; 117: 4606-4616.-DOI: <https://doi.org/10.1002/encr.26102>.
 25. Canavese G., Dozin B., Vecchio C., et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 688-694.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.05.012>.
 26. Cohen L.F., Breslin T.M., Kuerer H.M., et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(9): 1266-1272.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200009000-00010>.
 27. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P., et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 173(2): 343-352.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>.
 28. Berberoglu K., Erdemir A., Rasa K., et al. Role of gamma probe-assisted intraoperative sentinel lymph node evaluation in predicting axillary breast cancer metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Nucl Med Commun.* 2020; 41(2): 120-125.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001111>.
 29. Jimenez-Gomez M., Loro-Pérez J., Vega-Benítez V., et al. Axillary management in patients with breast cancer and positive axilla at diagnosis. Experience in a Spanish university hospital with a 5-year follow-up. *J Cancer Res. Ther.* 2023; 19: 183-190.-DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_263_22.

30. Piltin M.A., Hoskin T.L., Day C.N., et al. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27: 4795-4801.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08900-0>.
31. Wong S.M., Basik M., Florianova L., et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28: 2621-2629.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09211-0>.
32. Riogi B., Sripadam R., Barker D., et al. Management of the axilla following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—a change in practice. *Surgeon.* 2020; 19: 1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.01.009>.
33. Damin A.P., Zancan M., Melo M.P., Biazus J.V. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 186: 527-534.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06011-8>.
34. Lee S.B., Kim H., Kim J., et al. Prognosis according to clinical and pathologic lymph node status in breast cancer patients who underwent sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant therapy. *PLoS ONE.* 2021; 16(5): e0251597.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251597>.
35. Barrio A.V., Montagna G., Mamtani A., et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy—a rare event. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12): 1851-1855.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4394>.
36. Cabioglu N., Karanlik H., Yildirim N., et al. Favorable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer at diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-Study. *Eur J Surg. Oncol.* 2021; 47(10): 2506-2514.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.06.024>.
37. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Vicini E., et al. This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients. *Breast.* 2023; 67: 21-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.010>.
38. Martelli G., Barretta F., Miceli R., et al. Sentinel node biopsy alone or with axillary dissection in breast cancer patients after primary chemotherapy: long-term results of a prospective interventional study. *Ann Surg.* 2022; 276: e544-e552.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004562>.
39. Kim H., Han J., Kim S.Y., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with pathological complete response in the axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *J Breast Cancer.* 2021; 24(6): 531-541.-DOI: <https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e48>.
40. Sharp N.E., Sachs D.B., Melchior N.M., et al. Does the false-negative rate for 1 or 2 negative sentinel nodes after neo-adjuvant chemotherapy translate into a high local recurrence rate? *Breast J.* 2021; 27: 335-344.-DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.14206>.
41. Волкова Ю.И., Зирияходжаев А.Д., Казарян Л.П. et al. Биопсия сторожевого лимфатического узла и таргетная аксиллярная лимфодиссекция у больных раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(6):44-48. [Volkova Yu.I, Zikiryakhodzhaev A.D., Kazaryan L.P. et al. Biopsy of the sentinel lymph node and targeted axillary lymph node dissection in patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2022;11(6):44-48. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221106144>. (In Rus.)].
42. Емельянов А.С., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. et al. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после неoadьювантной терапии. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(3): 322-332.-DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332. [Emelianov A.S., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K. et al. Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(3): 322-332. -DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-322-332 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 08.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Игорь Владимирович Решетов / Igor V. Reshetov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, SPIN: 3845-6604.

Гулноз Голибовна Хакимова / Gulnoz G. Khakimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>, SPIN: 6939-8668.

Азиз Дилшодович Зирияходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364.

Марианна Валентиновна Мошурова / Marianna V. Moshurova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>, SPIN: 7758-8806.

Шахноз Голибовна Хакимова / Shakhnoz G. Khakimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-0413>, SPIN: 6619-6957.

Назгуль Маратовна Джантемирова / Nazgul M. Dzhantemirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9430-4299>, SPIN: 3990-5569.

Людмила Павловна Казарян / Ludmila P. Kazaryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3860-450X>, SPIN: 7809-4178.

Владислав Олегович Тимошкин / Vladislav O. Timoshkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-9353>, SPIN: 5702-0965.





© А.И. Муртазин, С.Н. Алексахина, А.Д. Шестакова, Е.В. Левченко,
Е.Н. Имянитов

Перспективы таргетной терапии *KRAS*-мутированных карцином легкого

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Azat I. Murtazin, Svetlana N. Aleksakhina, Anna D. Shestakova, Evgeny V. Levchenko,
Evgeny N. Imyanitov

The Prospects for the Targeted Therapy of *KRAS*-Mutated Lung Cancer

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

Мутации в гене *KRAS* наблюдаются примерно в 15–30 % аденокарцином лёгкого. Активация *KRAS* приводит к стимуляции сигнального каскада MAPK, и, конечном счёте, к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. В то время как применение терапевтических ингибиторов мутированных киназ, например, EGFR и BRAF, привело к революции в лечении онкологических заболеваний, разработка антагонистов активированного *KRAS* столкнулась со значительными трудностями. К настоящему моменту специфические ингибиторы мутированного *KRAS* разработаны только для замены глицина на цистеин в 12 кодоне данного гена (*KRAS G12C*). Эта мутация, в отличие от многих других разновидностей повреждений генов семейства *RAS* в опухолях лёгкого, наблюдается преимущественно у курильщиков, и, как следствие, ассоциирована с высокой мутационной нагрузкой и чувствительностью карцином к иммунотерапии. Клинические испытания ингибиторов *KRAS(G12C)*, препаратов соторасиб и адаграсиб, проводились преимущественно в отношении пациентов с раком лёгкого, которые уже получали химиотерапию и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Несмотря на относительно высокую частоту случаев контроля заболевания, медиана времени до прогрессирования измерилась всего несколькими месяцами. Рандомизированное сопоставление соторасиба и доцетаксела не продемонстрировало различий в общей продолжительности жизни пациентов. Эти данные значительно контрастируют с результатами успешных клинических испытаний ингибиторов других мутированных онкобелков. Осуществляется поиск «универсальных» препаратов, которые могут воздействовать на опухоли со всеми разновидностями мутаций генов семейства *RAS*. Результаты использования ингибиторов фарнезилтрансфераз, участвующих в пост-трансляционной модификации белков *RAS*, оказались неудачными в связи с запуском альтернативных механизмов этого процесса. Попытки воздействия на мишени *RAS*, в частности, киназу MEK, также оказались безуспешными, хотя в отдельных клинических наблюдениях продемонстрирована перспективность добавления к подобным схемам терапевтических ингибиторов аутофагии. Несмотря на перечисленные выше ограничения, анализ статуса гена *RAS* продолжает оставаться значимым компонентом обследования пациентов с раком лёгкого, так как обнаружение мутации в одном из генов данного семейства позволяет убедительно исключить наличие активирующих событий в киназах EGFR, ALK, ROS1, NTRK1-3, RET, MET, BRAF и HER2.

KRAS mutations are found in about 15–30 % of lung adenocarcinomas. Activation of *KRAS* leads to upregulation of the MAPK pathway and ultimately to uncontrolled proliferation of tumor cells. While the use of kinase inhibitors, e.g. EGFR or BRAF, has recently revolutionized the treatment of malignant tumors, the development of *KRAS* antagonists has encountered significant difficulties. To date, specific inhibitors of mutant *KRAS* have been developed only for glycine to cysteine substitution in the 12th codon (*KRAS G12C*). This mutation, unlike many other types of damage to *RAS* family genes in lung tumors, is mainly seen in smokers and is therefore associated with a high mutational burden and greater sensitivity to immunotherapy. Clinical trials of the *KRAS(G12C)* inhibitors sotorasib and adagrasib have been conducted primarily in lung cancer patients who had received chemotherapy or immune checkpoint inhibitors. Despite the relatively high disease control rates, the median time to progression was only a few months. Randomized comparison of sotorasib and docetaxel showed no difference in overall survival. These data differ significantly from the results of successful clinical trials of other mutant protein inhibitors. The search is on for a “universal” drug that can target tumors with all types of mutations in the *RAS* family genes. Trials of inhibitors of farnesyltransferase (an enzyme involved in the post-translational modification of *RAS* proteins) were unsuccessful because alternative pathways of this modification process were initiated. Attempts to manipulate *RAS* targets, particularly MEK kinase, have also failed, although some clinical observations have demonstrated the prospects of adding autophagy inhibitors to such regimens. Despite the limitations mentioned above, *RAS* status analysis remains an important part of lung cancer screening, as the detection of *RAS* gene mutations can convincingly exclude the presence of driver events in the EGFR, ALK, ROS1, NTRK1-3, RET, MET, BRAF and HER2 kinases.

Ключевые слова: рак легкого; таргетная терапия; мутация; ген *KRAS*

Для цитирования: Муртазин А.И., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н. Перспективы таргетной терапии *KRAS*-мутированных карцином легкого. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1048-1058.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1048-1058

✉ Контакты: Муртазин Азат Инзирович, azat.murtazin@gmail.com

Keywords: lung cancer; targeted therapy; mutation; *KRAS* gene

For Citation: Azat I. Murtazin, Svetlana N. Aleksakhina, Anna D. Shestakova, Evgeny V. Levchenko, Evgeny N. Imyanitov. The prospects for the targeted therapy of *KRAS*-mutated lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1048-1058. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1048-1058

Введение

В последнее время наблюдается смещение парадигмы лечения злокачественных новообразований от подходов, основанных на гистологической классификации опухолей, к методам, основанным на молекулярном профилировании. Изучение таких драйверных событий, как мутации *EGFR* или транслокации с участием гена *ALK* при аденокарциноме легкого, открыло путь для разработки таргетных методов лечения. Появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетных препаратов, нацеленных на определенные онкогенные драйверные мутации и геномные перестройки (*EGFR*, *ALK*, *ROS*, *BRAF*, *MET*, *RET*, *ERBB2* и *NTRK*), помогло кардинальным образом изменить клинические исходы у пациентов с НМРЛ, включая продление показателей выживаемости и снижение токсичности лечения, по сравнению со стандартной химиотерапией [1].

Упомянутый выше набор драйверных мутаций характерен больше для аденокарцином легкого, чем для плоскоклеточного рака легкого. Напротив, мутационный ландшафт плоскоклеточного рака состоит из перестроек в таких генах, как *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, *KEAP1*, *MLL2*, *HLA-A*, *NFE2L2*, *NOTCH1*, *FGFR1-4* и др. [2]. К сожалению, на настоящий момент не разработано терапии, нацеленной на данные мутации, вследствие чего химиотерапия и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа остаются единственными методами лечения пациентов с распространенным плоскоклеточным раком легкого.

Драйверные мутации и транслокации, которые являются мишенями для таргетных препаратов, более характерны для аденокарцином легкого [3], что обуславливает повышенный интерес исследователей к данному подтипу НМРЛ. Наиболее часто среди драйверных перестроек генома не-плоскоклеточных подтипов рака легких встречаются повреждения генов *KRAS* (20–25 %), *EGFR* (12–15 %), *ALK* (2–8 %), *BRAF* (1–5 %), *MET* (2–5 %), *HER2* (1–4 %), *RET* (1–2 %), *ROSI* (0,7–1,7 %) [3].

Частота мутаций гена *KRAS* при аденокарциноме легкого составляет от 11 до 37 % [4–6], а при плоскоклеточной карциноме легкого — 1–6 % [6–7]. Статистически чаще они выявляют-

ся у представителей белой европеоидной расы (соотношение в европеоидной и азиатской популяциях: 26 % против 11 %), у женщин (31,35 % против 23,7 % у мужчин), у пациентов-курильщиков (по сравнению с никогда не курившими: 30 % против 11 %) [6]. Среди российских пациентов встречаемость данных генетических нарушений составляет 11–22 % [8–10].

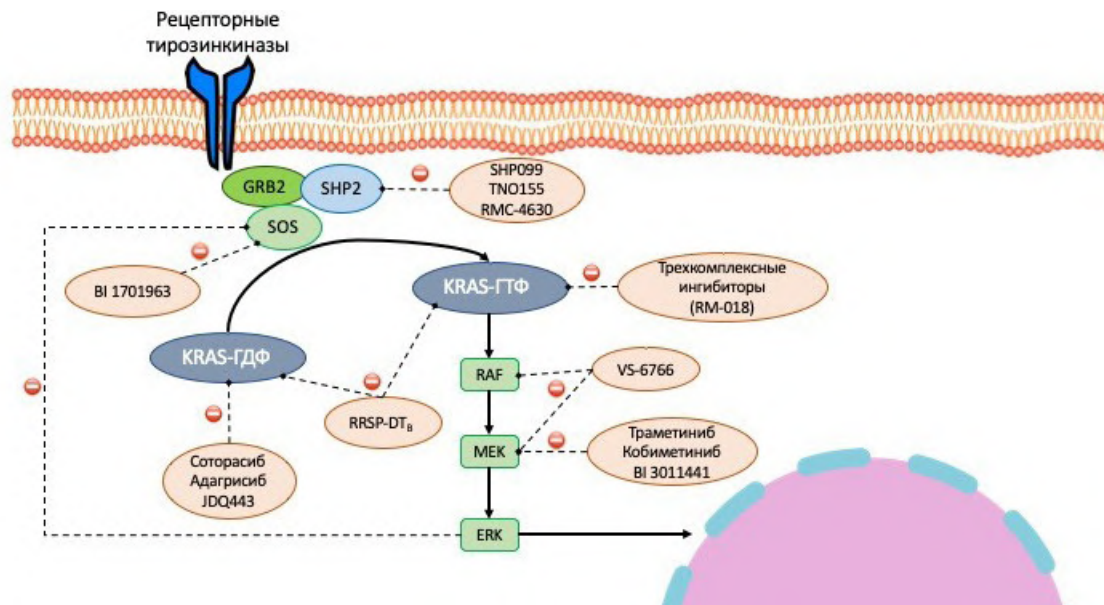
Было показано, что мутации *KRAS* ассоциированы с плохим ответом на стандартную терапию рака легкого [11–12]. Вместе с этим карциномы легкого с мутацией *KRAS* p.G12C имеют более высокую мутационную нагрузку (tumor mutation burden) и уровень экспрессии PD-L1 [13]. Это обуславливает лучший ответ на иммунотерапию у данной подгруппы пациентов [13–15].

Участие белка *KRAS* в сигнальной трансдукции

Семейство протоонкогенов *RAS* состоит из трех родственных генов — *KRAS* (Kirsten *RAS*), *HRAS* (Harvey *RAS*) и *NRAS* (neuroblastoma *RAS*) [16–17], которые кодируют гуанозинтрифосфатгидролазы (ГТФазы). Белки семейства *RAS* являются компонентами сигнальных каскадов MAPK (RAF–MEK–ERK), PI3K (AKT–mTOR) и RALGDS–RAL [18–20]. Эти каскады играют ключевую роль в регуляции пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток.

Ген *KRAS* подвергается альтернативному сплайсингу, в результате чего в клетке образуются два белка (*KRAS4A/B*), которые различаются по карбоксильным концам — их длина составляет 188 и 189 аминокислот соответственно. Первые 166–168 аминокислот *RAS*-белков формируют единый G-домен. Нуклеотид-связывающий регион окружают четыре участка белковой молекулы: фосфат-связывающая петля (P-петля, аминокислотные звенья 10–17 пептидной цепи), switch I (звенья 30–38), switch II (звенья 60–76) и петли, связывающие азотистые основания (звенья 116–120 и 145–147) [21].

Все белки *RAS* подвергаются пренилированию, что позволяет молекулам связываться с внутриклеточной мембраной. Для адекватного связывания с плазматической мембраной все белки *RAS*, кроме *KRAS4B*, дополнительно подвергаются пальмитированию [22].



Сигнальный каскад, связанный с активацией KRAS в клетке, а также точки приложения терапии при KRAS-мутированных карциномах легкого
 KRAS pathway activation and targeted therapy sites for KRAS-mutated lung cancer

Белки семейства RAS представляют собой бинарные переключатели: они могут находиться в двух состояниях (комплекс с ГТФ (активная форма) и комплекс с ГДФ (неактивная форма)) [23]. Изоформы белков RAS «дикого типа» обладают собственной гидролитической (ГТФазной) активностью, однако спонтанный переход между активным и неактивными состояниями в отсутствие каких-либо сигналов протекает крайне медленно.

Ассоциация RAS с ГТФ опосредуется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factors, GEFs), наиболее изученным из которых является SOS1/2 [24]. SOS1/2 связывается с адаптерным белком GRB2, инициирующим перемещение белка SOS1/2 к плазматической мембране. Это перемещение подавляется киназой ERK посредством отрицательной обратной связи за счёт фосфорилирования белка SOS1/2 и его диссоциации от GRB2 [25]. GRB2, в свою очередь, способен связываться с множеством других белков, включая SOS1-активирующую протеиновую тирозинфосфатазу SHP2, что позволяет регулировать взаимодействие RAS-GEF, и, следовательно, активацию RAS [26] (рисунок).

Инактивация белков RAS в клетке происходит посредством гидролиза связанного с ними ГТФ. Эта реакция катализируется белками, активирующими ГТФазу (GTPase-activating proteins, GAPs) [27].

В ходе своей активации белок RAS приобретает определенную конформацию, при которой структурные регионы switch I и switch II окружают молекулу ГТФ. Эта конформация контролируется молекулярными взаимодей-

ями, в т. ч. связью между аминокислотами T35 и G60 с гамма-фосфатом ГТФ [28]. Белок RAS в закрытой конформации способен активировать эффекторы RAS, в частности, киназы семейства RAF [29]. Белки RAF фосфорилируют и активируют митоген-активированные протеинкиназы MEK1 и MEK2, которые, в свою очередь, передают сигнал на киназы ERK1/2 (рисунок). Киназы ERK служат факторами транскрипции в ядре и, в конечном итоге, стимулируют экспрессию регуляторов клеточного цикла [30]. Помимо этого, белки RAS способны напрямую активировать фосфатидилинозитол-3-киназы 1-го типа (PI3K), что приводит к каскадной активации серин/треониновой протеинкиназы АКТ и других нижележащих мишеней [31], а также белки-стимуляторы диссоциации гуанин-нуклеотидов Ral (Ral guanine nucleotide dissociation stimulator, RAL-GDS) [32].

Биология мутаций *KRAS*

Мутации гена *RAS* характерны для широкого спектра опухолей [33]. Чаще всего генетические мутации затрагивают кодоны 12 или 13, относящиеся к Р-петле, либо кодон 61, входящий в состав региона switch II. Встречаемость драйверных мутаций в гене *KRAS* в немелкоклеточных карциномах легкого составляет около 25 % [cBioPortal for Cancer Genomics <https://www.cbioportal.org/>]. Наиболее распространенные из мутаций *KRAS* при раке легкого — p.G12C (43 %), p.G12V (18 %) и p.G12D (11 %) [34].

При мутации G12C возникает точечная замена гуанина на тимин, что приводит к замещению глицина на цистеин в 12-й позиции

аминокислотной последовательности. Онкогенные мутации в 12-й и 13-й позициях белков RAS пространственно (стерически) блокируют надлежащую ориентацию аргининового пальцевого домена и глутамин 61 в белковой структуре. Это вызывает нарушение в работе активирующих ГТФазу белков и, таким образом, снижает темпы гидролиза ГТФ белками KRAS. Возникающее в результате этого накопление активированных, связанных с ГТФ, молекул KRAS приводит к усилению сигнальной трансдукции в каскадах, регулирующих ангиогенез, пролиферацию и поддержание жизнеспособности опухолевых клеток [35–36].

Кодон 61 локализуется в switch II, а кодоны 12 и 13 расположены внутри Р-петли белковой молекулы, вблизи бета- и гамма-фосфатов ГТФ и в непосредственной близости от регионов switch [37]. Экспериментальные работы доказали, что аффинность эффекторов (в частности, киназ RAF) к мутантным белкам KRAS снижена и варьирует в зависимости от вида точечной мутации [28].

Внутренняя гидролитическая активность у всех мутантных форм белков KRAS также различается. У мутантных белков KRAS(G12C) отмечено минимальное снижение ГТФазной активности, по сравнению с белком «дикого типа», тогда как, например, при мутациях p.G12A, p.G12R и p.Q61H гидролитическая активность падает в 40–80 раз, при мутациях p.G12V и p.G12D — в 16 и 4 раза соответственно [37].

Прямое ингибирование RAS

Несмотря на то, что среди всех драйверных мутаций в НМРЛ наиболее часто выявляются мутации в гене *KRAS*, разработка таргетной терапии для этой категории новообразований до недавнего прошлого была, в целом, безуспешной [38]. Во-первых, белок KRAS является консервативным по своей природе, и его функционирование необходимо для развития организма. Следовательно, инактивация нормального белка KRAS в клетках потенциально может привести к выраженным побочным эффектам. Во-вторых, KRAS представляет собой небольшой белок с относительно «гладкой» поверхностью: за исключением домена, связывающего ГТФ/ГДФ, белок KRAS не имеет каких-либо гидрофобных участков, пригодных для взаимодействия с потенциальными ингибиторами. В-третьих, в физиологических условиях молекула ГТФ почти полностью занимает карман, связывающий ГТФ/ГДФ, и обладает чрезвычайно высоким сродством к белку [39]. Учитывая относительно высокие концентрации ГТФ в клетках (~ 500 мкМ) [40], разработка низкомолекулярного ингибито-

ра, который мог бы достигать адекватной внутриклеточной концентрации, и, следовательно, конкурировать с ГТФ в связывающем его домене, представляется чрезвычайно трудной задачей. В-четвертых, подавляющее большинство из встречающихся мутаций гена *KRAS* практически не влияют на структуру и/или конформацию белка. Таким образом, вышеперечисленные проблемы определили медленный темп прогресса в данном направлении таргетной терапии, в сравнении с развитием лекарственной терапии при других драйверных мутациях при НМРЛ.

Лишь в 2013 г. удалось получить первые значительные результаты таргетирования KRAS. Кристаллографический анализ показал, что цистеин мутантного белка KRAS(G12C) формирует новый карман вблизи региона switch II, который присутствует только в неактивной форме KRAS [41]. В связи с этим, удалось разработать соединения, ковалентно и необратимо связывающиеся с цистеином KRAS(G12C)-мутированного белка в ГДФ-связанном состоянии.

Соторасиб — первый одобренный в мае 2021 г. FDA таргетный препарат для терапии НМРЛ с мутацией *KRAS* p.G12C. Его механизм действия заключается в необратимом ингибировании мутированного белка KRAS в клетках. Согласно результатам исследования первой фазы CodeBreak 100 (NCT03600883), среди получивших соторасиб пациентов с НМРЛ контроль над заболеванием был достигнут в 88 % случаев (таблица).

Второй одобренный FDA ингибитор KRAS(G12C) — адаграсиб — фармакокинетически отличается более длительным периодом полувыведения, а также способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Помимо некоторых других прямых аллостерических ингибиторов активно разрабатывается новый класс препаратов — трехкомплексные ингибиторы (tri-complex inhibitors). Первый препарат данной группы RMC-6291 инициирует формирование тройного комплекса между активной формой белка KRAS(G12C) и циклофилином А [42]. В настоящий момент он проходит доклинические испытания.

Несмотря на первые многообещающие результаты, таргетная терапия карцином легкого прямыми ингибиторами KRAS(G12C) ознаменовалась лишь умеренным успехом. Одновременно с тестированием новых препаратов идет изучение возможных механизмов резистентности к терапии. Было показано, что при ингибировании KRAS(G12C) активируется сигнальный путь PI3K, что ведет к инициации эпителиально-мезенхимального перехода [43]. Другими изученными механизмами резистентности являются: появление вторичной мутации *KRAS*, нарушающей связывание белка с KRAS-ингибитором;

альтернативные генетические мутации, ведущие к активации RAS-пути в обход KRAS; гистологическая трансформация опухоли из аденокарциномы в другие подтипы НМРЛ [44].

Непрямое ингибирование RAS

Непрямое ингибирование KRAS-мутированного НМРЛ направлено на ключевые этапы активации KRAS, такие как ГТФ/ГДФ-обменный цикл (ингибиторы SOS, SHP2) и процессинг белка KRAS (ингибиторы фарнезилтрансферазы). Отдельно выделяют ингибиторы нижележащих сигнальных каскадов (ингибиторы RAF, MEK, ERK).

Ингибирование активации KRAS также сопряжено с трудностями [45]. Например, разрабатывался целый класс ингибиторов фарнезилтрансферазы с целью нарушения посттрансляционной модификации белка KRAS. Данные препараты имели высокую эффективность на мышиных моделях рака легкого с мутацией KRAS, однако их активность не была подтверждена в клинических исследованиях [46]. Проблема заключалась в том, что в случае блокирования фарнезилтрансферазной активности в клетке белки KRAS подвергаются альтернативному виду пренилирования ферментом геранилгеранилтрансферазой [47].

Перспективным направлением считается попытка ингибирования SHP2. Было показано, что препарат SHP099 способен селективно подавлять пролиферативную активность KRAS-мутированных карцином легкого *in vitro*, в отличие от клеток НМРЛ дикого типа. Данный эффект усиливается в присутствии ингибиторов тирозинкиназы [48]. Кроме этого, ввиду накопления в клетке ГДФ-связанной формы KRAS при ингибировании SHP2, была продемонстрирована эффективность комбинации SHP2-ингибиторов с прямыми ингибиторами KRAS(G12C). В настоящее время эти комбинации препаратов проходят клинические испытания (таблица). Аналогичные исследования проводятся с комбинациями ингибитора SOS1 и прямых ингибиторов KRAS(G12C) (NCT04975256), либо MEK-ингибитором траметинибом (NCT04111458).

Вследствие проблем, связанных с таргетированием мутантной формы KRAS, много внимания уделяется разработке терапии ингибиторами нижележащих сигнальных путей [49], включая их комбинации с прямыми ингибиторами KRAS(G12C) (NCT04185883).

Помимо феномена первичной резистентности, например, вследствие дифференцировки мезенхимальных раковых клеток [50], эффективность ингибиторов MEK ограничена развитием приобретенной резистентности [51] вследствие активации в клетках процессов аутофагии [52]. Участие аутофагии в механизмах резистентно-

сти к ингибиторам киназ было впервые продемонстрировано в опухолях головного мозга [53]. При изучении данного вопроса было показано, что терапия ингибитором MEK траметинибом в сочетании с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином эффективна *in vitro* и *in vivo* при карциномах с мутацией KRAS [54]. С учетом этих данных, инициировано клиническое исследование с целью оценки эффективности и безопасности комбинации траметиниба и гидроксихлорохина у пациентов с KRAS-мутированным раком поджелудочной железы (NCT03825289).

Новые направления терапии

Одним из современных направлений является поиск стратегий по ускорению деградации в клетке мутантного белка KRAS. Примерами таких разработок служит применение химерных молекул таргетированного протеолиза (proteolysis targeting chimera, PROTAC). Эти молекулы усиливают темпы деградации белков путем связывания одновременно белка-мишени и убиквитинлигазы E3, а также специфических химерных токсинов. Молекула LC-2, состоящая из адаграсиба и лиганда для убиквитинлигазы, показала свою активность на клеточных линиях НМРЛ с мутацией KRAS p.G12C [55]. Однако ввиду её размеров и структурных особенностей, существуют трудности в обеспечении адекватной биодоступности в случае перорального применения и оптимальной фармакокинетики препарата [56]. Химерный токсин RRSP-DT_B был разработан для таргетирования RAS-мутированных опухолей [57]. Он состоит из RAS/RAP1-специфической эндопептидазы (RRSP) в комплексе с В-фрагментом дифтерийного токсина. Попадая в клетку, он расщепляет RAS-белок в регионе switch I вне зависимости от связывания ГДФ или ГТФ. Данный препарат проходит доклинические испытания.

Иммунотерапевтические подходы также не обошли стороной проблему разработки терапии KRAS-мутированных солидных раков. В настоящий момент ведутся клинические испытания преимущественно при раке поджелудочной железы и колоректальном раке. К примеру, была продемонстрирована эффективность адоптивной Т-клеточной терапии при мутации KRAS p.G12V на ксенографтных моделях [58], что позволило начать клинические испытания данного метода (NCT04146298). Другими направлениями иммунотерапии являются: векторная терапия на основе мРНК-вакцин (NCT03948763) и вакцин на основе длинных пептидов (NCT04117087), а также применение дендритоклеточных вакцин против неопитопов p.G12C, p.G12D, p.G12R, p.G12V мутантного KRAS (NCT03592888).

Клинические исследования, посвященные терапии KRAS-мутированных карцином
Clinical studies on the therapy of KRAS-mutated carcinomas

| Иследуемый препарат | Точка приложения основного препарата | Номер КИ | Фаза КИ | Описание популяции пациентов | Основные конечные точки | Результаты |
|--|--------------------------------------|-------------------|---------|--|--|--|
| Соторасиб | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT03600883 | I | 129 пациентов с солидным KRAS(G12C)-мутированным раком (59 из них — НМРЛ) III–IV стадии, получившие, как минимум, 1 линию системной терапии | Первичная: безопасность. Вторичные: показатели фармакокинетики, частота ОО, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием (ОО + С), ВВП. | Удовлетворительный профиль безопасности. В подгруппе НМРЛ: частота ОО: 32,2 %; медиана продолжительности ответа: 10,9 мес.; частота контроля: 88,1 %; медиана ВВП: 6,3 мес. [59]. |
| Соторасиб в сравнении с доцетакселом | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04303780 (РКИ) | III | 126 пациентов с KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ III–IV стадии, получившие, как минимум, 1 линию системной терапии: 90 % курящие; 95,2 % имели аденокарциному легкого. | Первичная: частота ОО. Вторичные: продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием, ВВП, ОВ. | Частота ОО: 37,1 %. Медиана продолжительности ответа: 11,1 мес. Частота контроля: 80,6 %. Медиана ВВП: 6,8 мес. Медиана ОВ: 12,5 мес. [60]. |
| Соторасиб в комбинации: AMG-404 (инг. PD-1) Траметиниб (инг. MEK) RMC-4630 (инг. SHP2) Афатиниб (инг. EGFR/HER2) Пембролизумаб (инг. PD-1) Панитумумаб (инг. EGFR) Карбоплатин, пеметрексед, доцетаксел Атезолизумаб (инг. PDL-1) Эверолимус (инг. mTOR) | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04185883 | I/II | 345 пациентов с KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ преимущественно IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию | Первичная: ВВП. Вторичные: ОВ, частота ОО, степень выраженности симптомов у пациентов. | Медиана ВВП в группе соторасиба: 5,6 мес. (95 % ДИ 4,3–7,8) против 4,5 мес. (95 % ДИ 3,0–5,7), отношение рисков 0,66 (0,51–0,86, p = 0,017). Медиана ОВ в группе соторасиба: 10,6 мес. (95 % ДИ 8,9–14,0) против 11,3 мес. (95 % ДИ 9,0–14,9), отношение рисков 1,01 (0,77–1,33) [61]. |
| Адаграсиб | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT03785249 | I | 79 пациентов с солидным KRAS(G12C)-мутированным раком (включая НМРЛ) III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию | Первичные: безопасность, частота ОО. Вторичные: показатели фармакокинетики, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием, ВВП, ОВ. | Удовлетворительный профиль безопасности. Частичный регресс: 45 %. Стабилизация заболевания: 51 % [63]. |
| Адаграсиб | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT03785249 | II | 116 пациентов с KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию | Первичная: частота ОО. Вторичные: продолжительность ответа, ВВП, ОВ. | Частота ОО: 42,9 %. Медиана продолжительности ответа: 8,5 мес. Медиана ВВП: 6,5 мес. Медиана ОВ: 12,6 мес. [64]. |

| Иследуемый препарат | Точка приложения основного препарата | Номер КИ | Фаза КИ | Описание популяции пациентов | Основные конечные точки | Результаты |
|---|--------------------------------------|-------------------|---------|---|---|---|
| Адаграсиб в сравнении с доцетакселом | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04685135 (РКИ) | III | Пациенты с KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ III–IV стадии, ранее получившие химио- и иммунотерапию | Первичные: ВБП, ОВ. Вторичные: безопасность, частота ОО, продолжительность ответа. | Результаты в настоящий момент не опубликованы [65]. |
| Адаграсиб в комбинации с TNO155 (инг. SHP2) | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04330664 | I/II | Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным раком (включая НМРЛ) III–IV стадии, ранее получившие системную терапию | Частота ОО, продолжительность ответа, ВБП, ОВ | Результаты в настоящий момент не опубликованы [66]. |
| Адаграсиб в комбинации с пембролизумабом (инг. PD-1) | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04613596 | II/III | Нелеченые пациенты с KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим НМРЛ | Безопасность, частота ОО, частота контроля над заболеванием, ВБП, ОВ | Удовлетворительный профиль безопасности. Частота ОО: 49 %. Частота контроля: 89 %. Данных о ВБП, ОВ в настоящий момент нет [67]. |
| Адаграсиб в комбинации с BI 1701963 (инг. SOS1) | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04975256 | I | Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ) | Безопасность, показатели фармакокинетики, частота ОО. | Результаты в настоящий момент не опубликованы [68]. |
| JDQ443 в монотерапии и в комбинации с TNO155 и/или тиселлизумаб (инг. PD-1) | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT04699188 | I/II | Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие системную терапию | Первичные: безопасность, частота ОО. Вторичная: показатели фармакокинетики, ВБП, продолжительность ответа, частота контроля над заболеванием | Удовлетворительный профиль безопасности. Другие результаты в настоящий момент не опубликованы [69]. |
| JDQ443 в сравнении с доцетакселом | KRAS (G12C), ГДФ-связанная форма | NCT05132075 (РКИ) | III | Пациенты с нерезектабельным или метастатическим KRAS(G12C)-мутированным НМРЛ, ранее получившие химио- и иммунотерапию | Первичная: ВБП. Вторичные: ОВ, частота ОО, частота контроля над заболеванием, продолжительность ответа. | Результаты в настоящий момент не опубликованы [70]. |
| BI 1701963 в монотерапии и в комбинации с траметинибом (инг. MEK) | SOS1 | NCT04111458 | I | Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие химиотерапию | Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики. | Результаты в настоящий момент не опубликованы [71]. |
| BI 1701963 в монотерапии и в комбинации с BI 3011441 (инг. MEK) | SOS1 | NCT04835714 | I | Пациенты с солидным KRAS(G12C)-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие химио- и иммунотерапию | Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики. | Исследование завершено досрочно по причине выраженной токсичности терапии [72]. |
| VS-6766 в комбинации с де-фактинибом (инг. киназы фокальной адгезии) | RAF/MEK | NCT03875820 | I | Пациенты с солидным KRAS-мутированным нерезектабельным либо метастатическим раком (включая НМРЛ), ранее получившие системную терапию | Безопасность, показатели фармакокинетики. | Результаты в настоящий момент не опубликованы [73]. |

| Исследуемый препарат | Точка приложения основного препарата | Номер КИ | Фаза КИ | Описание популяции пациентов | Основные конечные точки | Результаты |
|---|--|-------------------|---------|--|---|---|
| Траметиниб в сравнении с доцетакселом | МЕК1/2 | NCT01362296 (РКИ) | II | 129 пациентов с KRAS/NRAS/BRAF-мутированным НМРЛ IV стадии, получившие линию платиносодержащей химиотерапии | Первичная: ВБП. Вторичные: безопасность, частота ОО, продолжительность ответа, ОВ. | Медиана ВБП в группе траметиниба: 12 нед. против 11 нед., отношение рисков 1,14 (95 % ДИ 0,75–1,75, p = 0,5197). Медиана ОВ в группе траметиниба: 8 мес., в группе доцетаксела не достигнута на момент завершения наблюдения, отношение рисков 0,97 (95 % ДИ 0,52–1,83, p = 0,9324) [74]. |
| Селуметиниб +/- эрлотиниб (инг. EGFR) | МЕК1/2 | NCT01229150 | II | 79 пациентов с метастатическим НМРЛ, ранее получившие 1–2 линии системной терапии; пациенты стратифицированы по KRAS-статусу | Первичные: ВБП, частота ОО. Вторичные: безопасность, ОВ. | Медиана ВБП в группе «дикого типа» KRAS: 2,4 мес. (95 % ДИ 1,3–3,7) у получавших эрлотиниб в монорежиме и 2,1 мес. (95 % ДИ 1,8–5,1) у получавших комбинацию. Частота ОО в группе пациентов с мутацией KRAS: 0 % у получавших селуметиниб в монорежиме и 10 % (95 % ДИ 2,1–26,3 %) у получавших комбинацию. Прием комбинации препаратов сопровождался выраженной токсичностью [75]. |
| Селуметиниб в комбинации с доцетакселом в сравнении с доцетакселом в монорежиме | МЕК1/2 | NCT01933932 | III | 510 пациентов с KRAS-мутированным нерезектабельным либо метастатическим НМРЛ, ранее получившие 1 линию системной терапии | Первичные: ВБП. Вторичные: частота ОО, ОВ, продолжительность ответа, безопасность. | Медиана ВБП в группе комбинации препаратов: 3,9 мес. (МКР 1,5–5,9) против 2,8 мес. (МКР 1,4–5,5), отношение рисков 0,93 (95 % ДИ 0,77–1,12; p = 0,44). Медиана ОВ в группе комбинации: 8,7 мес. (МКР 3,6–16,8) против 7,9 мес. (МКР 3,8–20,1), отношение рисков 1,05 (95 % ДИ 0,85–1,30; p = 0,64) [76]. |
| Траметиниб + гидроксихлорохин | МЕК1/2 | NCT03825289 | I | 39 пациентов с KRAS-мутированным раком полужелудочной железы III–IV стадии | Безопасность, частота ОО, показатели фармакокинетики | Результаты в настоящей момент не опубликованы [77]. |
| Кобиметиниб + атезоллизумаб (инг. PDL-1) | МЕК1/2 | NCT03600701 | II | Пациенты с метастатическим НМРЛ (когорта 1: KRAS-мутированные, когорта 2: дикого типа), резистентным к анти-PD(L)1-терапии | Первичная: частота ОО, длительность более 6 мес. Вторичные: частота ОО, ВБП, ОВ, безопасность. | Результаты в настоящей момент не опубликованы [78]. |
| Вакцина мРНК-5671/V941 в монотерапии и в комбинации с пембролизумабом (инг. PD-1) | KRAS (G12C/ G12D/ G12H/ G13D) | NCT03948763 | I | Пациенты с KRAS-мутированным нерезектабельным или метастатическим солидным раком (включая НМРЛ) | Безопасность, частота ОО. | Результаты в настоящей момент не опубликованы [79]. |

Примечание: НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОО — объективный ответ (частичный либо полный регресс, согласно критериям RECIST 1.1); С — стабилизация; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ДИ — доверительный интервал; МКР — межквартильный размах; РКИ — рандомизированное контролируемое испытание; инг. — ингибитор.

Наконец, проводятся клинические испытания с использованием платформ на основе наночастиц для доставки KRAS-специфичных малых интерферирующих молекул РНК (NCT03608631).

Резюмируя результаты проведенных клинических исследований (таблица), посвященных терапии KRAS-мутированных карцином легкого, можно сделать следующие выводы. Клинические испытания прямых и непрямых ингибиторов активированного сигнального пути RAS традиционно проводились преимущественно в отношении пациентов с распространенными формами рака лёгкого, которые уже получали системную лекарственную терапию. На таргетной терапии прямыми ингибиторами KRAS(G12C) была достигнута относительно высокая частота случаев контроля заболевания, однако медиана времени до прогрессирования и общая продолжительность жизни оказались не столь внушительными. В единственном испытании соторасиба III фазы (сравнение с доцетакселом) был продемонстрирован статистически значимый более длительный период времени до прогрессирования, что являлось первичной конечной точкой, однако не было выявлено различий в общей продолжительности жизни пациентов. Наибольшее число исследований, посвященных ингибиторам нижележащих звеньев RAS-каскада, проводится при участии МЕК-ингибиторов. Траметиниб и селуметиниб также оказались сопоставимы по эффективности с доцетакселом у пациентов с KRAS-мутированными карциномами лёгких. При этом комбинированная терапия изучаемых препаратов с конвенциональными нередко ведет к непереносимой токсичности.

Заключение

Среди всех драйверных мутаций, которые встречаются при карциномах легкого, наиболее частыми и наименее таргетируемыми являются мутации гена KRAS. К сожалению, несмотря на высокие ожидания в связи с появлением прямых ингибиторов KRAS(G12C), пока не удалось разработать клинически эффективного подхода таргетной терапии KRAS-мутированных карцином легкого. Попытки ингибирования нисходящего сигнального каскада активированного RAS-пути также оказались, в основном, нерезультативны. В настоящее время разрабатывается несколько перспективных направлений терапии НМРЛ с мутацией KRAS: трехкомплексные ингибиторы KRAS(G12C); ингибиторы ГТФ/ГДФ-обменного цикла, подавляющие активацию мутантного белка KRAS; применение химерных молекул таргетированного протеолиза (PROTAC); адоптивная Т-клеточная терапия. Приоритетным остается вопрос о разработке более эффективных стратегий лечения пациентов с KRAS-мутированными карциномами легкого.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 24-45-10014.

Financing

This work was supported by RSF grant No 24-45-10014.

Участие авторов

Муртазин А.И. — идея публикации, обзор литературы, создание оригинального рисунка и таблицы, написание текста статьи;

Алексахина С.Н. — обзор литературы, научное редактирование;

Шестакова А.Д. — обзор литературы;

Левченко Е.В. — научное редактирование;

Имянитов Е.Н. — написание текста резюме, обзор литературы, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Murtazin A.I. — provided the idea for the publication, conducted the literature review, prepared the original figure and table, and drafted the article;

Aleksakhina S.N. — carried out the literature review, made the critical revision;

Shestakova A.D. — carried out the literature review;

Levchenko E.V. — carried out the scientific editing;

Imyanitov E.N. — drafted the abstract, conducted the literature review, and performed the scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Herbst R.S., Morgensztern D., Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018; 553(7689): 446-454.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25183>.
- Campbell J.D., Alexandrov A., Kim J., et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet*. 2016; 48(6): 607-616.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3564>.
- König D., Savić Prince S., Rothschild S.I. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 804.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13040804>.
- 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): 2892-2911.
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., et al. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких. *Молекулярная медицина*. 2013; 6: 55-59.-EDN: RVTRJV. [Mazurenko N.N., Tsyganova I.V., Gagarin I.M., et al. EGFR and KRAS mutations important for non-small cell lung cancer target therapy. *Мо-*

- lecular Medicine = Molekulyarnaya Meditsina*. 2013; 6: 55-59.-EDN: RVTRJV. (In Rus)].
6. Cascetta P., Marinello A., Lazzari C., et al. KRAS in NSCLC: State of the Art and Future Perspectives. *Cancers* (Basel). 2022; 14(21): 5430.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215430>.
 7. Acker F., Stratmann J., Aspacher L., et al. KRAS mutations in squamous cell carcinomas of the lung. *Front Oncol*. 2021; 11: 788084.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.788084>.
 8. Огнерубов Н.А., Сычев В.Д. Мутации гена KRAS при немелкоклеточном раке легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(4): 50.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121>.-EDN: CYDYOM. [Ognerubov N.A., Sychev V.D. Mutation in the KRAS gene as a predictor of the effectiveness of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics = Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2021; 66(4): 50.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-115-121>.-EDN: CYDYOM. (In Rus)].
 9. Назаров В.Д., Мусаелян А.А., Лапин С.В., et al. Комплексный подход определения мутаций в генах EGFR, KRAS, BRAF и HER2 у пациентов немелкоклеточным раком лёгкого. Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018»: тезисы. СПб.: АННМО «Вопросы онкологии». 2019: 41.-EDN ONLWGB. [Nazarov V.D., Musaelyan A.A., Lapin S.V., et al. Integrated approach of mutation detection in EGFR, KRAS, BRAF and HER2 genes in patients with non-small cell lung cancer. Materials of the V Petersburg International Oncological Forum «White Nights 2019»: abstracts. St. Petersburg: ANSMO «*Vo-prosy Onkologii*». 2019: 41.-EDN ONLWGB. (In Rus)].
 10. Mitiushkina N.V., Kholmatov M.M., Venina A.R., et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience. *Neoplasma*. 2018; 65(6): 972-979.-DOI: https://doi.org/10.4149/neo_2018_171225N843.
 11. Slebos R.J., Kibbelaar R.E., Dalesio O., et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990; 323(9): 561-565.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008303230902>.
 12. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J., et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med*. 2005; 2(1): e17.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020017>.
 13. Arbour K.C., Rizvi H., Plodkowski A.J., et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021; 27(8): 2209-2215.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4023>.
 14. Landre T., Justeau G., Assié J.B., et al. Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer Immunol Immunother*. 2022; 71(3): 719-726.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03031-1>.
 15. Peng L., Guo J., Kong L., et al. Efficacy of immunotherapy in KRAS-mutant advanced NSCLC: A real-world study in a Chinese population. *Front Oncol*. 2023; 12: 1070761.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1070761>.
 16. Harvey J.J. An unidentified virus which causes the rapid production of tumours in mice. *Nature*. 1964; 204: 1104-1105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/2041104b0>.
 17. Chang E.H., Furth M.E., Scolnick E.M., et al. Tumorigenic transformation of mammalian cells induced by a normal human gene homologous to the oncogene of Harvey murine sarcoma virus. *Nature*. 1982; 297(5866): 479-483.-DOI: <https://doi.org/10.1038/297479a0>.
 18. Uprety D., Adjei A.A. KRAS: from undruggable to a drugable cancer target. *Cancer Treat Rev*. 2020; 89: 102070.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102070>.
 19. Liu P., Wang Y., Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2019; 9(5): 871-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.03.002>.
 20. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3(1): 11-22.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc969>.
 21. Ostrem J.M., Shokat K.M. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(11): 771-785.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.139>.
 22. Westcott P.M., To M.D. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*. 2013; 32(2): 63-70.-DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10098>.
 23. Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions. *Nature*. 1990; 348(6297): 125-132.-DOI: <https://doi.org/10.1038/348125a0>.
 24. Cherfils J., Zeghouf M. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 269-309.-DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2012>.
 25. Waters S.B., Holt K.H., Ross S.E., et al. Desensitization of RAS activation by a feedback disassociation of the SOS-Grb2 complex. *J Biol Chem*. 1995; 270(36): 20883-20886.-DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.36.20883>.
 26. Puneekar S.R., Velcheti V., Neel B.G., et al. The current state of the art and future trends in RAS-targeted cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022; 19(10): 637-655.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00671-9>.
 27. Bos J.L., Rehmann H., Wittinghofer A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell*. 2007; 129(5): 865-877.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.018>.
 28. Hunter J.C., Manandhar A., Carrasco M.A., et al. Biochemical and structural analysis of common cancer-associated KRAS mutations. *Mol Cancer Res*. 2015; 13(9): 1325-1335.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-15-0203>.
 29. Zebisch A., Troppmair J. Back to the roots: the remarkable RAF oncogene story. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(11): 1314-1330.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6005-y>.
 30. Jirmanova L., Afanassieff M., Gobert-Gosse S., et al. Differential contributions of ERK and PI3-kinase to the regulation of cyclin D1 expression and to the control of the G1/S transition in mouse embryonic stem cells. *Oncogene*. 2002; 21(36): 5515-5528.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205728>.
 31. Sadidi M., Lentz S.I., Feldman E.L. Hydrogen peroxide-induced Akt phosphorylation regulates Bax activation. *Biochimie*. 2009; 91(5): 577-585.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.01.010>.
 32. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017; 170(1): 17-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>.
 33. Passiglia F., Malapelle U., Del Re M., et al. KRAS inhibition in non-small cell lung cancer: Past failures, new findings and upcoming challenges. *Eur J Cancer*. 2020; 137: 57-68.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.023>.
 34. Adderley H., Blackhall F.H., Lindsay C.R. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: Converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBioMedicine*. 2019; 41: 711-716.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.02.049>.
 35. Barbacid M. ras genes. *Annu Rev Biochem*. 1987; 56: 779-827.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.004023>.

36. Gimple R.C., Wang X. RAS: Striking at the core of the oncogenic circuitry. *Front Oncol.* 2019; 9: 965.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00965>.
37. Hunter J.C., Gurbani D., Ficarro S.B., et al. In situ selectivity profiling and crystal structure of SML-8-73-1, an active site inhibitor of oncogenic K-Ras G12C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(24): 8895-8900.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1404639111>.
38. Kwan A.K., Piazza G.A., Keeton A.B., et al. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRAS^{G12C} inhibitors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41(1): 27.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02225-w>.
39. John J., Sohmen R., Feuerstein J., et al. Kinetics of interaction of nucleotides with nucleotide-free H-ras p21. *Biochemistry.* 1990; 29(25): 6058-6065.-DOI: <https://doi.org/10.1021/bi00477a025>.
40. Traut T.W. Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Mol Cell Biochem.* 1994; 140(1): 1-22.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00928361>.
41. Ostrem J.M., Peters U., Sos M.L., et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature.* 2013; 503(7477): 548-551.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12796>.
42. Nichols R.J., Cregg J., Schulze C.J., et al. A next-generation tri-complex KRASG12C(ON) inhibitor directly targets the active, GTP-bound state of mutant RAS and may overcome resistance to KRASG12C(OFF) inhibition. *Cancer Res.* 2021; 81(13 Supplement): 1261.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1261>.
43. Adachi Y., Ito K., Hayashi Y., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2020; 26: 5962-73.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2077>.
44. Awad M.M., Liu S., Rybkin I.I., et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(25): 2382-2393.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105281>.
45. Luo J., Ostrem J., Pellini B., et al. Overcoming KRAS-mutant lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022; 42: 1-11.-DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_360354.
46. Ceddia S., Landi L., Cappuzzo F. KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: From Past Efforts to Future Challenges. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(16): 9391.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169391>.
47. Rhett J.M., Khan I., O'Bryan J.P. Biology, pathology, and therapeutic targeting of RAS. *Adv Cancer Res.* 2020; 148: 69-146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2020.05.002>.
48. Yaeger R., Solit D.B. Overcoming adaptive resistance to KRAS inhibitors through vertical pathway targeting. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(7): 1538-1540.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4060>.
49. Corral de la Fuente E., Olmedo Garcia M.E., Gomez Rueda A., et al. Targeting KRAS in non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2022; 11: 792635.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.792635>.
50. Sun C., Hobor S., Bertotti A., et al. Intrinsic resistance to MEK inhibition in KRAS mutant lung and colon cancer through transcriptional induction of ERBB3. *Cell Rep.* 2014; 7(1): 86-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.02.045>.
51. Lito P., Saborowski A., Yue J., et al. Disruption of CRAF-mediated MEK activation is required for effective MEK inhibition in KRAS mutant tumors. *Cancer Cell.* 2014; 25(5): 697-710.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.011>.
52. Zhang X., Mao T., Xu H., et al. Synergistic blocking of RAS downstream signaling and epigenetic pathway in KRAS mutant pancreatic cancer. *Aging (Albany NY).* 2022; 14(8): 3597-3606.-DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.204031>.
53. Mulcahy Levy J.M., Zahedi S., Griesinger A.M., et al. Autophagy inhibition overcomes multiple mechanisms of resistance to BRAF inhibition in brain tumors. *Elife.* 2017; 6: e19671.-DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.19671>.
54. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers [published correction appears in Nat Med. 2019 Mar 27]. *Nat Med.* 2019; 25(4): 620-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
55. Bond M.J., Chu L., Nalawansa D.A., et al. Targeted degradation of oncogenic KRASG12C by VHL-recruiting PROTACs. *ACS Cent Sci.* 2020; 6(8): 1367-1375.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00411>.
56. Poongavanam V., Kihlberg J. PROTAC cell permeability and oral bioavailability: a journey into uncharted territory. *Future Med Chem.* 2022; 14(3): 123-126.-DOI: <https://doi.org/10.4155/fmc-2021-0208>.
57. Vidimar V., Park M., Stubbs C.K., et al. Proteolytic pan-RAS cleavage leads to tumor regression in patient-derived pancreatic cancer xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2022; 21(5): 810-820.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0550>.
- 58.* Bear A.S., Blanchard T., Cesare J., et al. Biochemical and functional characterization of mutant KRAS epitopes validates this oncoprotein for immunological targeting. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 4365.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24562-2>.

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Азат Инзирович Муртазин / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN: 5673-4976.
Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>, SPIN: 6898-4687.

Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>, SPIN: 7826-9376.

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN: 2743-8968.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

* Полный список литературы размещен на сайте журнала: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-24-The-Prospects>





© В.А. Богданова¹, Л.Д. Жуйкова², Г.А. Кононова², О.А. Ананина²,
Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская^{1,2}

Эпидемиологические особенности меланомы кожи в Сибирском федеральном округе

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

© Veronika A. Bogdanova¹, Liliya D. Zhuikova², Galina A. Kononova², Olga A. Ananina²,
Liudmila V. Spirina^{1,2}, Svetlana Yu. Chizhevskaya^{1,2}

Epidemiological Features of Cutaneous Melanoma in the Siberian Federal District

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, the Russian Federation

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Меланома кожи — злокачественная опухоль, возникающая в результате трансформации меланоцитов — клеток, отвечающих за образование пигмента в коже. Согласно ВОЗ, за последние десятилетия распространенность меланомы значительно увеличилась, особенно в странах, где преобладает население со светлым типом кожи. Исходя из территориальных особенностей РФ, показатели заболеваемости имеют отличия в разных регионах страны. Для разработки территориальных противораковых программ в Сибирском Федеральном округе, в т. ч. по профилактике меланомы, актуальной задачей становится оценка показателей заболеваемости и смертности, а также онкологической помощи населению.

Материалы и методы. За основу были взяты годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 7 и № 35 по региону и его 10 субъектам за 2013–2022 гг., и сведения о численности и составе населения по полу и возрасту по данным Федеральной службы государственной статистики. Стандартизованные и интенсивные («грубые») показатели заболеваемости были рассчитаны прямым методом. Показатели качества оказания онкологической помощи оценивались согласно методическим рекомендациям НИИ им. П.А. Герцена. В динамике по годам показатели оценивались с помощью регрессионного анализа на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты. В 2022 г. в СФО было зарегистрировано 1 273 новых случаев меланомы кожи, из них 37,5 % пришлось на мужчин, и 62,5 % — на женщин. Согласно полученным результатам, доля больных меланомой кожи в структуре онкологической заболеваемости СФО выше у женщин, чем у мужчин, как и по показателю заболеваемости в целом (СП женщины — $4,9 \text{ ‰}_{0000}$; мужчины — $4,4 \text{ ‰}_{0000}$), однако за период исследования отмечено значимое увеличение заболеваемости среди мужского населения. За изучаемый отрезок времени в СФО выросли показатели активной выявляемости и ранней диагностики меланомы кожи.

Выводы. Анализ эпидемиологической ситуации в отношении меланомы кожи на территории СФО показал ана-

Introduction. Cutaneous melanoma (CM) is a malignant tumor that results from the transformation of melanocytes, the cells responsible for producing pigment in the skin. According to the WHO, the incidence of melanoma has increased significantly in recent decades, especially in countries with a predominantly fair-skinned population. Due to the territorial characteristics of the Russian Federation, the incidence varies in different regions of the country. In order to develop territorial anti-cancer programs in the Siberian Federal District (SFD), including for the prevention of melanoma, an urgent task is to assess incidence and mortality rates, as well as cancer care for the population.

Materials and Methods. The study was based on the annual reporting forms of the Federal Statistical Observation No. 7 and No. 35 for the region and its 10 subjects for 2013–2022, as well as information on the number and composition of the population by sex and age according to the Federal State Statistics Service. Age-standardized and crude incidence rates were calculated using the direct method. Quality indicators for cancer care were evaluated according to the methodological recommendations of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. Annual dynamics were estimated using regression analysis at the $p \leq 0.05$ level.

Results. In 2022, 1,273 new cases of CM were registered in the SFD, of which 37.5 % were men and 62.5 % were women. According to the results, the proportion of CM in the structure of cancer incidence in the SFD is higher for women than for men, as well as in terms of incidence in general (IR for women — 4.9 ‰_{0000} ; men — 4.4 ‰_{0000}). However, there was a significant increase in incidence in the male population during the study period. Over the period studied, the rates of active detection and early diagnosis of CM in the SFD have increased.

Conclusion. An analysis of the epidemiological situation of the CM in the SFD showed an increase in the incidence

логичный России в целом рост заболеваемости среди мужского населения, увеличение числа случаев среди мужчин в возрасте от 45 до 49 лет. За период с 2013 по 2022 гг. показатель смертности населения оставался на одном уровне.

Ключевые слова: меланома кожи; заболеваемость; онкологическая помощь; эпидемиология; Сибирский Федеральный округ

Для цитирования: Богданова В.А., Жуйкова Л.Д., Кононова Г.А., Ананина О.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. Эпидемиологические особенности меланомы кожи в Сибирском федеральном округе. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1060-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1059-1067

✉ Контакты: Богданова Вероника Александровна, Vnika6906@yandex.ru

Введение

Меланома кожи (МК) — злокачественная опухоль, возникающая в результате трансформации меланоцитов — клеток, отвечающих за образование пигмента в коже [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние десятилетия распространенность меланомы значительно увеличилась, особенно в странах, где преобладает население со светлым типом кожи, прирост заболеваемости в среднем составляет 3–7 % [2]. Согласно данным GLOBOCAN, стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости МК в мире в 2022 г. составил 3,7 и 2,9 (на 100 тыс. населения) среди мужчин и женщин, а смертность — 1,3 и 0,9 соответственно [3]. Самая высокая заболеваемость меланомой регистрируется у населения европейского происхождения в странах с высоким индексом ультрафиолетового излучения (УФИ), таких как Австралия (37,0 ‰), Новая Зеландия (29,8 ‰), а самые низкие — в странах Северной Африки (0,03–0,98 ‰). Такое расхождение связывают с этнической принадлежностью, образом жизни и генетическим фоном. В разных популяциях имеются отличия в распространенных подтипах МК и ее патогенезе. Среди групп риска особенно выделяются люди со светлой кожей, светлыми или рыжими волосами, с большим количеством родинок и проблемами с обменом веществ [4]. Они в основном страдают от МК, этиология которой в значительной степени связана с воздействием УФИ [5]. Также важным фактором является наследственность, в случае выявления меланомы у близкого родственника увеличивается вероятность заболевания МК у других членов семьи [6].

Рост заболеваемости меланомой, недостаточная просвещенность населения, которая приводит к поздней обращаемости, в совокупности с трудностями диагностики и лечения стали причиной беспокойства отечественных онкологов и дерматологов [7]. В 2022 г. на территории Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано 12 071 случаев заболеваний МК, из них

among the male population as in Russia as a whole, with an increase in the number of cases among men aged 45 to 49 years. From 2013 to 2022, the mortality rate of the population remained at the same level.

Keywords: cutaneous melanoma; incidence; cancer care; epidemiology; Siberian Federal District

For Citation: Veronika A. Bogdanova, Liliya D. Zhuikova, Galina A. Kononova, Olga A. Ananina, Liudmila V. Spirina, Svetlana Yu. Chizhevskaya. Epidemiological features of cutaneous melanoma in the Siberian Federal District. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1060-00. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1059-1067

4 722 — мужчины, 7 349 — женщины [8]. Состояние онкологической помощи больным МК в России остается важной проблемой здравоохранения, в связи с тяжелым прогнозом этого заболевания [9]. Исходя из территориальных особенностей РФ, показатели заболеваемости имеют отличия в разных субъектах страны. Для разработки региональных противораковых программ, в т. ч. по профилактике МК, необходимо оценить онкоэпидемиологические данные. В настоящей статье проводится анализ заболеваемости и смертности от МК и показателей онкологической помощи населению на территории Сибирского Федерального округа (СФО) за период с 2013 по 2022 гг.

Материалы и методы

Для анализа данных были использованы годовые отчетные формы федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» по региону и его 10 субъектам за 2013–2022 гг., и сведения о численности и составе населения по полу и возрасту, по данным Федеральной службы государственной статистики [10]. В качестве дополнительных источников информации о смертности использовались официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена [8, 11].

Были рассчитаны прямым методом стандартизованные показатели (СП — мировой стандарт Segi на 100 тыс. населения) и интенсивные («грубые») показатели (ИП), темп их прироста (%), доля пациентов с меланомой в структуре онкологической заболеваемости с применением программы ЭВМ «Онкостат» [12]. Расчеты качественных показателей оказания онкологической помощи пациентам с меланомой проводились на базе программы «Cancer Care Indicators», предложенной сотрудниками лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ [13]. Программы разработаны по методическим рекомендациям НИИ им. П.А. Герцена [14].

Полученные результаты обработаны при помощи программ Excel 2016, JASP 0.18.3.0. Анализ годовых динамических рядов заболеваемости, смертности, индекс достоверности учета, показатели ранней диагностики, запущенности и активной выявляемости, одногодичная летальность, доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, соотношение одногодичной летальности и IV стадии (предыдущего года), индекс накопления контингента оценивались с помощью регрессионного анализа на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

В 2022 г. в СФО было зарегистрировано 1 273 новых случаев МК, из них 37,5 % пришлось на мужчин и 62,5 % — на женщин. Согласно статистическим данным, меланома в структуре онкологической заболеваемости населения СФО в 2013 г. занимала 18 место (1,3 %), в 2022 г. — 17 место (1,6 %). Изменения произошли среди мужского населения, так, в 2013 г. МК была на 15 месте (1,1 %), а в 2022 г. — на 14 месте (1,3 %) (рис. 1). Среди женского населения данная патология занимала 14 место и в 2013 (1,6 %), и в 2022 г. (1,9 %) (рис. 2).

В 2022 г. средний СП заболеваемости для обоих полов в СФО составил $4,7 \text{ ‰}$ ($3,5 \text{ ‰}$ — в 2013 г.). Наибольший уровень заболеваемости наблюдался на территории Томской области, наименьший — в Республике Тыва. За период с 2013 по 2022 гг. на окружной территории отмечались статистически значимые изменения уровня заболеваемости: темп прироста показателя в среднем по СФО составил 34,4 %. В Красноярском крае, Томской и Иркутской областях — 65,9, 57,5 и 41,6 % соответственно, в Новосибирской области заболеваемость уменьшилась на 13,4 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

Заболеваемость среди мужского населения в 2022 г. составила $4,4 \text{ ‰}$, значимо повысившись на 39,2 %: в Красноярском крае — на 60,2 %, в Томской области — на 83,1 %, на территории Республики Тыва показатель снизился на 53,7 % ($p < 0,05$). Максимальный уровень заболеваемости мужчин по округу — Томская область ($7,0 \text{ ‰}$), минимальный — Республика Тыва ($0,6 \text{ ‰}$) (табл. 1).

Среди женского населения в Сибири заболеваемость была на уровне $4,9 \text{ ‰}$. Значимый рост заболеваемости отмечен в Красноярском крае — на 70,1 %, в Иркутской области — 48,1 %, а убыль на 25,0 % — в Новосибирской области ($p < 0,05$). Самый высокий показатель был в Алтайском крае ($7,0 \text{ ‰}$), а самый низкий — в Республике Тыва ($1,7 \text{ ‰}$) (табл. 1).

На территории СФО в 2022 г. погибло от МК 349 больных, из них 42,7 % — мужчин,

57,3 % — женщин. В структуре общей онкологической смертности меланома на протяжении изучаемого периода находилась на 23 месте (1,0 %). Однако среди мужского и женского населения ранговое место меланомы снизилось с 18 на 19 место с сохранением удельного веса (мужчины — 0,8 %, женщины — 1,2 %). В среднем по округу показатель на оба пола составил $1,1 \text{ ‰}$ с наибольшим значением в Иркутской области ($1,5 \text{ ‰}$), наименьшим — в Республике Тыва ($0,3 \text{ ‰}$). Статистически значимое изменение показателя было выявлено только в Томской области, где он снизился на 42,8 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

В СФО индекс достоверности учета (ИДУ — соотношение смертности и заболеваемости) за 2022 г. составил 0,3 и находился на одном уровне с общероссийским значением. За исследуемый период ИДУ уменьшился (оба пола) в целом по СФО (с 0,4 до 0,3), Алтайском (с 0,3 до 0,2) и Красноярском краях (с 0,5 до 0,3), Иркутской (с 0,5 до 0,3), Томской (с 0,3 до 0,1) и Омской (с 0,4 до 0,2) областях ($p < 0,05$).

В России в 2022 г. средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом МК составлял 62 года (2013 год — 61 год) [6]. Среди мужского и женского населения СФО большая часть случаев МК была зарегистрирована в возрасте от 70 до 84 лет. При сравнении заболеваемости по 5-летним периодам отмечено, что произошло смещение пиков заболеваемости среди мужчин и женщин к более молодой возрастной группе (с 80–84 лет до 75–79 лет), а также наблюдается статистически значимый рост повозрастных показателей среди мужского населения в возрасте 45–49 лет ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

К 2021 г. в СФО увеличился уровень активной выявляемости МК на 8,7 % ($p < 0,05$), и был немного выше, чем в РФ (табл. 2). Наибольшее значение активной выявляемости было зафиксировано в Кемеровской области, наименьшее — в Республиках Алтай, Хакасия и Тыва. В Красноярском крае, Томской, Иркутской и Новосибирской областях данный показатель увеличился на 26,9 %, 20,4 %, 15,7 % и 10,8 % соответственно ($p < 0,05$).

Одним из важнейших показателей, характеризующих уровень онкологической помощи населению, является диагностика заболевания на ранних (I–II) стадиях. В СФО в 2022 г. на I–II стадии МК приходилось 79,9 % (РФ — 79,5 %). Значимый рост показателя отмечен: в СФО — на 8,0 %, в Красноярском крае — на 14,8 %, в Кемеровской — на 6,3 %, Иркутской — на 13,4 % и Томской областях — на 29,6 %, а его снижение выявлено в Новосибирской области на 5,4 % ($p < 0,05$). Самые высокие значения диагностики МК на ранних стадиях показали

Томская область, Республики Хакасия и Алтай, в Кемеровской области, несмотря на улучшение за 10-летний период, показатель остался самым низким по СФО (табл. 2).

Показатель запущенности, отражающий диагностику визуальных онкологических заболеваний на III–IV стадиях снизился в СФО на 3,9 %, а среди регионов: в Иркутской области — на 10,3 %, в Красноярском крае — на 7,1 % ($p < 0,05$). Максимальные значения запущенности в 2022 г. зафиксированы в Кемеровской, Новосибирской и Иркутской областях, минимальные — в Томской области (табл. 2).

Морфологическая верификация МК на территории СФО составила 98,9 % (РФ — 99,1 %). Рост показателя был отмечен в Кемеровской и Иркутской областях на 2,0 и 2,3 % соответственно ($p < 0,05$). Максимальное значение (100 %) показали такие регионы как Алтайский и Красноярский края, Республики Хакасия, Тыва и Алтай, Иркутская и Томская области, самое низкое значение — Омская область (94,1 %).

Показатель одногодичной летальности, свидетельствующий об уровне позднего выявления онкопатологии и эффективности паллиативной помощи, в СФО снизился на 6,2 %: в Красноярском крае — на 7,0 %, Иркутской области — на 11,6 %, Омской области — на 9,6 % ($p < 0,05$). Наибольший уровень одногодичной летальности в 2022 г. был на территории Новосибирской области и Алтайского края, наименьший — Республика Тыва и Алтай (табл. 3).

Согласно полученным данным, соотношение одногодичной летальности и IV стадии (предыдущего года) в 2022 г. в среднем по СФО и в Омской области стало ниже 1, в Красноярском и Алтайском краях соотношение по-прежнему остается выше 1 ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о некорректной регистрации уровня IV стадии опухолевого процесса — меньше фактического (табл. 3).

В СФО доля пациентов, состоящих на учете 5 лет и более с момента установления диагноза в 2022 г. была равна 61,0 %, прирост составил 5,0 % ($p < 0,05$), с максимальным значением в Новосибирской и минимальным в Томской областях. Среди субъектов показатель повысился в Республике Алтай (на 20,3 %), Красноярском крае (на 1,9 %), Новосибирской (на 17,6 %) и Омской области (на 5,9 %), уменьшился в Томской области (на 0,6 %) ($p < 0,05$) (табл. 3).

В СФО индекс накопления контингентов к 2022 г. не имел статистически значимых изменений. Прирост показателя наблюдался в Республике Хакасия (93,2 %), Новосибирской (38,9 %) и Омской областях (32 %) ($p < 0,05$). В этих же субъектах СФО значения индекса накопления контингентов были самими высокими за 2022,

а самое низкое — в Республике Тыва. Во всем округе наблюдалось увеличение распространенности меланомы, темп прироста в СФО составил 20,4 %, исключением стала Республика Тыва, где этот показатель снизился на 3,3 % ($p < 0,05$).

Обсуждение

В 2022 г. на МК приходилось примерно 2,0 % от всех случаев злокачественных новообразований. Среди мужского населения СФО место МК в структуре онкологических заболеваний поднялось с 15 на 14 место, среди женского населения МК занимало 14 место на протяжении всего изучаемого времени.

Согласно полученным результатам, доля МК в структуре онкологической заболеваемости СФО выше у женщин, чем у мужчин, как и по показателю заболеваемости в целом (СП женщины — 4,9 ‰; мужчины — 4,4 ‰), однако за период исследования отмечено значимое увеличение заболеваемости среди мужского населения. Также за исследуемый период не удалось достигнуть значимого снижения смертности населения от данной патологии.

Однако объективный показатель динамики состояния онкологической помощи населению — ИДУ (соотношение числа умерших к заболевшим), который имел тенденцию к убыли, свидетельствует о снижении тяжести прогноза заболевания во времени при МК [15].

Нельзя не отметить, что за изучаемый отрезок времени в СФО выросли показатели активной выявляемости МК. Вероятно, этому способствовали программы регулярных профилактических, профессиональных осмотров и диспансеризации населения, в которые обязательно входит визуальная оценка кожных покровов. Также, начиная с 2007 г., Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов ежегодно организуют дни диагностики меланомы, где специалисты проводят не только осмотр, но и ведут просветительскую работу среди населения [16].

Ранняя диагностика меланомы является немаловажным фактором в сохранении качества и уровня жизни пациентов, т. к. лечение, проводимое на начальных стадиях, дает более благоприятный прогноз. В СФО мы отметили увеличение удельного веса установленной I–II стадии МК, и если еще в 2013 г. на долю I стадии МК приходилось 27,8 %, то уже к 2022 г. — 40,1 %. В общей сложности, I и II стадии в СФО составляли 79,9 % от всех случаев МК. Число случаев, установленных на III–IV стадии, уменьшилось до 19,2 %. Однако были территории, на которых значения ранней диагностики были низкими (Кемеровская область – 69,6%), что оставляет проблему по-прежнему актуальной.

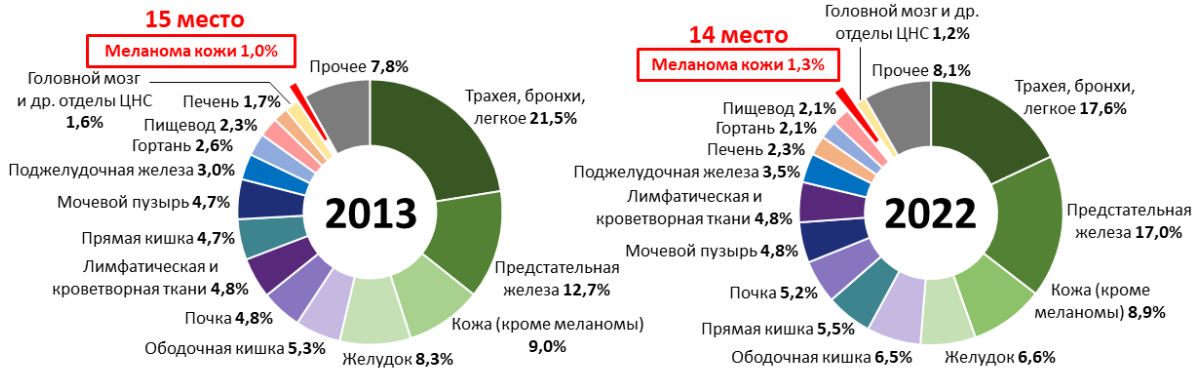


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения СФО в 2013 и 2022 гг. (%)
 Fig. 1. Structure of the incidence of malignant neoplasms in the male population of the SFD in 2013 and 2022 (%)

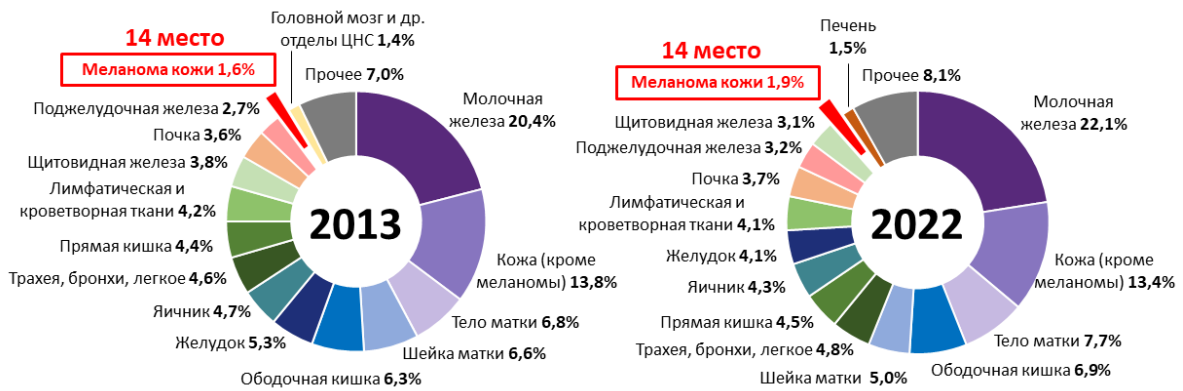


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения СФО в 2013 и 2022 гг. (%)
 Fig. 2. Structure of the incidence of malignant neoplasms in the female population of the SFD in 2013 and 2022 (%)

Таблица 1. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности МК на территории СФО в динамике за период 2013–2022 гг.
Table 1. Age-standardized rate (ASR) for CM incidence and mortality in the SFD in dynamics for the period 2013–2022

| Территория | Заболеваемость, ⁰ / ₀₀₀₀ | | | | | | | | |
|-----------------------|--|------|--------|---------|------|--------|----------|------|--------|
| | Мужчины | | | Женщины | | | Оба пола | | |
| | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p |
| Алтайский край | 3,3 | 5,0 | 0,293 | 4,3 | 7,0 | 0,212 | 3,8 | 6,0 | 0,206 |
| Республика Алтай | 2,4 | 5,7 | 0,337 | 3,8 | 5,2 | 0,835 | 3,0 | 5,7 | 0,481 |
| Кемеровская область | 3,1 | 4,2 | 0,749 | 4,1 | 4,0 | 0,120 | 3,7 | 4,0 | 0,418 |
| Новосибирская область | 3,7 | 3,9 | 0,554 | 4,7 | 3,5 | 0,002* | 4,2 | 3,6 | 0,043* |
| Омская область | 3,0 | 4,3 | 0,246 | 3,6 | 4,5 | 0,208 | 3,3 | 4,3 | 0,132 |
| Томская область | 3,8 | 7,0 | 0,009* | 4,6 | 6,6 | 0,109 | 4,3 | 6,8 | 0,032* |
| Республика Тыва | 1,4 | 0,6 | 0,046* | 0,6 | 1,7 | 0,368 | 0,9 | 1,4 | 0,643 |
| Республика Хакасия | 3,8 | 1,5 | 0,725 | 2,4 | 1,9 | 0,351 | 2,9 | 1,8 | 0,343 |
| Красноярский край | 2,7 | 4,3 | 0,015* | 3,2 | 5,5 | 0,008* | 2,9 | 4,9 | 0,004* |
| Иркутская область | 3,6 | 4,7 | 0,421 | 4,0 | 5,9 | 0,028* | 3,8 | 5,3 | 0,038* |
| СФО | 3,2 | 4,4 | 0,031* | 3,8 | 4,9 | 0,059 | 3,5 | 4,7 | 0,027* |
| РФ | 3,8 | 4,6 | 0,029* | 4,3 | 5,1 | 0,097 | 4,0 | 4,8 | 0,079 |
| Территория | Смертность, ⁰ / ₀₀₀₀ | | | | | | | | |
| | Мужчины | | | Женщины | | | Оба пола | | |
| | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p |
| СФО | 1,4 | 1,3 | 0,126 | 1,3 | 1,0 | 0,101 | 1,3 | 1,1 | 0,101 |
| РФ | 1,8 | 1,5 | 0,088 | 1,3 | 1,0 | 0,102 | 1,5 | 1,2 | 0,094 |

* статистически значимые различия показателя (statistically significant differences of the indicator), p < 0,05.

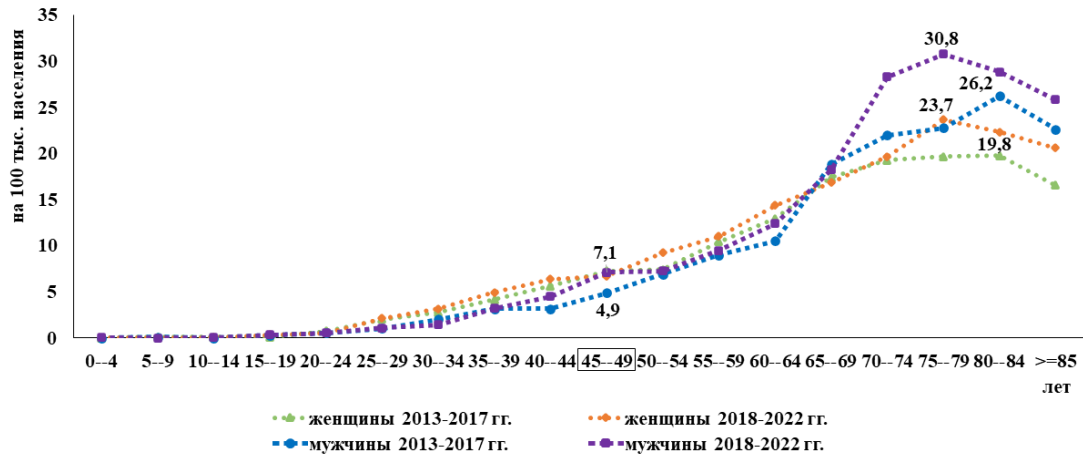


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости меланомой кожи в СФО у мужчин и женщин за периоды 2013–2017 и 2018–2022 гг.
Fig. 3. Age-specific incidence rates of CM in the SFD in males and females for the periods 2013–2017 and 2018–2022

Таблица 2. Показатели ранней диагностики, запущенности и активной выявляемости МК в СФО в динамике за период 2013–2022 гг.

Table 2. Indicators of early diagnosis, neglect and active detection of CM in the SFD over the period 2013–2022

| Территория | I-II стадии | | | III-IV стадии | | | Активная выявляемость | | |
|-----------------------|-------------|------|---------|---------------|------|--------|-----------------------|------|--------|
| | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2021 | p |
| Алтайский край | 82,9 | 81,8 | 0,829 | 15,8 | 18,2 | 0,530 | 34,6 | 21,1 | 0,504 |
| Кемеровская область | 63,4 | 69,6 | 0,035* | 31,7 | 30,4 | 0,175 | 11,9 | 42,1 | 0,103 |
| Республика Хакасия | 73,7 | 87,5 | 0,407 | 21,1 | 12,5 | 0,378 | 21,1 | 0,0 | 0,586 |
| Новосибирская область | 82,2 | 76,8 | 0,022* | 16,1 | 21,9 | 0,062 | 18,6 | 29,4 | 0,007* |
| Республика Алтай | 62,5 | 85,7 | 0,519 | 25,0 | 14,3 | 0,276 | 0,0 | 0,0 | 0,593 |
| Иркутская область | 65,9 | 79,3 | 0,002* | 31,0 | 20,7 | 0,002* | 17,9 | 33,6 | 0,004* |
| Омская область | 72,9 | 76,3 | 0,178 | 20,8 | 17,0 | 0,184 | 40,5 | 18,0 | 0,102 |
| Республика Тыва | 100,0 | 80,0 | 0,186 | 0,0 | 20,0 | 0,078 | 66,7 | 0,0 | 0,145 |
| Томская область | 58,2 | 87,8 | ≤0,001* | 19,4 | 12,2 | 0,132 | 3,5 | 23,9 | 0,039* |
| Красноярский край | 70,7 | 85,5 | ≤0,001* | 21,6 | 14,5 | 0,004* | 5,6 | 32,5 | 0,011* |
| СФО | 71,9 | 79,9 | ≤0,001* | 23,1 | 19,2 | 0,009* | 19,2 | 28,0 | 0,031* |
| Россия | 73,1 | 79,6 | 0,005* | 23,8 | 19,2 | 0,027* | 19,1 | 26,0 | 0,006* |

* статистически значимые различия показателя (statistically significant differences of the indicator), $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели онкологической помощи населению в СФО в динамике за период 2013–2022 гг.
Table 3. Indicators of cancer care for the population in the SFD in dynamics for the period 2013–2022

| Территория | Одногодичная летальность | | | Пациенты, состоящие на учете 5 лет и более | | | Соотношение одногодичной летальности и IV стадии (предыдущего года) | | |
|-----------------------|--------------------------|------|---------|--|------|---------|---|------|---------|
| | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p | 2013 | 2022 | p |
| Алтайский край | 16,0 | 11,1 | 0,395 | 60,8 | 61,1 | 0,503 | 1,8 | 1,2 | 0,112 |
| Кемеровская область | 8,8 | 8,3 | 0,763 | 59,1 | 64,5 | 0,673 | 0,9 | 0,8 | 0,378 |
| Республика Хакасия | 0,0 | 7,4 | 0,735 | 54,0 | 57,5 | 0,628 | 0,0 | 0,7 | 0,543 |
| Новосибирская область | 15,5 | 12,6 | 0,548 | 51,5 | 69,1 | ≤0,001* | 1,3 | 0,7 | 0,146 |
| Республика Алтай | 0,0 | 0,0 | 0,858 | 40,0 | 60,3 | ≤0,001* | 0,0 | 0,0 | 0,244 |
| Иркутская область | 18,9 | 7,4 | 0,005* | 56,2 | 59,9 | 0,145 | 0,8 | 0,6 | 0,103 |
| Омская область | 14,8 | 5,3 | ≤0,001* | 49,1 | 55,0 | 0,005* | 1,3 | 0,6 | 0,011* |
| Республика Тыва | 25,0 | 0,0 | 0,227 | 64,3 | 63,2 | 0,82 | 1,0 | 0,0 | 0,209 |
| Томская область | 4,9 | 5,6 | 0,681 | 52,3 | 51,6 | 0,054* | 0,5 | 0,6 | 0,801 |
| Красноярский край | 13,4 | 6,4 | 0,025* | 57,0 | 58,9 | 0,006* | 1,1 | 2,2 | 0,104 |
| СФО | 14,3 | 8,2 | ≤0,001* | 56,0 | 61,0 | 0,004* | 1,1 | 0,8 | 0,008* |
| Россия | 12,3 | 7,5 | ≤0,001* | 56,3 | 61,4 | ≤0,001* | 1,4 | 0,9 | ≤0,001* |

* статистически значимые различия показателя (statistically significant differences of the indicator), $p < 0,05$.

Качество первичной диагностики онкологических заболеваний отражает показатель одногодичной летальности, который в СФО (8,2 %) значительно улучшился, не достигнув уровня РФ (7,5 %), однако с более высоким темпом позитивного изменения величины (убыль в СФО — 42,7 %, в РФ — 39,1 %). Данные изменения свидетельствуют об улучшении работы онкологических учреждений по ранней диагностике и в оказании качественного паллиативного лечения пациентам с МК. Также заметно изменилось соотношение одногодичной летальности и IV стадии (предыдущего года), что говорит о повышении корректности регистрации пациентов с IV стадией МК в соответствии с их фактическим числом [17]. Но были и территории, на которых качество учета требует доработки, как в Алтайском и Красноярском краях.

Оптимизация показателей качества диагностики и эффективности лечения МК значительно увеличила количество пациентов, состоящих на учете 5 лет и более. Необходимо отметить, что на этот показатель, который является целевым в рамках ФП «Борьба с онкологическими заболеваниями», влияют процессы миграции населения.

За период исследования в СФО происходила стагнация индекса накопления контингентов, в РФ за тот же период отмечен положительный рост показателя. Величина индекса зависит от качества диагностики, эффективности лечения, летальности и общей выживаемости больных, также на величину показателя влияют миграционные процессы — число выбывших или приехавших пациентов по причине, изменения места жительства. На фоне увеличения показателей ранней диагностики и одногодичной летальности в округе, статистически значимого роста индекса накопления контингентов не наблюдалось, что косвенно может говорить о наличии вышеуказанных причин обусловленности [18].

Для диагностики МК по стандарту проводится дерматоскопическое исследование. Данный метод, несомненно, обладает большой чувствительностью (до 90,0 %), в сравнении с обычным клиническим осмотром, но в то же время имеет низкую специфичность (59,0 %). Результаты осмотра прибором напрямую будут зависеть от опыта врача, и нельзя исключить ошибки в постановке диагноза, т. к. некоторые виды новообразований кожи имеют схожие дерматоскопические признаки [19]. Также для установления стадии опухоли требуется обязательное гистологическое подтверждение, результат которого тоже зависит от опыта и квалификации врача. Многие специалисты задаются вопросом о разработке эффективной программы скрининга, которая будет включать в себя неинвазивные или малоинвазивные методы диагностики, по-

зволяющие с минимальными затратами, с наибольшей чувствительностью и специфичностью диагностировать ранние стадии МК у пациентов [5, 7, 20], тем самым снизить число летальных исходов от данной патологии.

В настоящее время на стадии исследования находятся анатомические и молекулярные методы визуализации: конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптическая когерентная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и др. Они показывают многообещающие результаты, но имеют ограничения, в виде высокой стоимости, необходимости обучения специалистов и низкой специфичности [21].

Одним из перспективных направлений в медицине является использование искусственного интеллекта (ИИ) для диагностики злокачественных новообразований [22]. Ведутся исследования, посвященные вопросам использования ИИ для оценки подозрительных на меланому поражений кожи [23]. ИИ способны анализировать огромные объемы информации и выявлять в ней закономерности, с увеличением потенциала точности постановки диагноза [22]. Однако существует необходимость в продолжении изучения и совершенствования автоматизированных программ диагностики МК на основании данных анамнеза и обследования пациентов для клинического применения. Таким образом, развитие технологий расширяет возможности ранней диагностики МК и их внедрение в стандарты оказания онкологической помощи населению остается лишь вопросом времени.

Заключение

Анализ эпидемиологической ситуации МК на территории СФО показал аналогично России значимый рост заболеваемости среди мужского населения, особенно в возрасте от 45 до 49 лет. За период с 2013 по 2022 гг. показатель смертности населения не изменился, однако показатель соотношения смертности и заболеваемости позитивно снизился.

При оценке онкологической помощи населению отмечено улучшение многих показателей: увеличились значения активной и ранней диагностики МК, снизилась запущенность и одногодичная летальность. Позитивные изменения показателей качества онкологической помощи были отмечены в субъектах СФО: Красноярском крае, Иркутской, Омской и Томской областях.

Несмотря на улучшение большинства показателей онкологической помощи в СФО, стагнация уровня смертности и индекса накопления контингента актуализирует совершенствование работы по профилактике, разработке и внедрению современных методов диагностики и лечения, а также качества учета больных меланомой кожи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guo W., Wang H., Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 424.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00827-6>.
- Эркенова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2020; 23(1): 44-52.-DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34259>. [Erkenova F.D, Puzin S.N. Statistics of melanoma in Russia and Europe. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation.* 2020; 23(1): 44-52.-DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER34259>. (In Rus)].
- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.-URL: <https://geo.iarc.fr/>.
- Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., et al. Современные представления о клиникоэпидемиологических и молекулярно-генетических особенностях меланомы кожи и слизистых. *Успехи молекулярной онкологии.* 2024; 11(1): 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X2024-11-1-22-30>. [Bogdanova V.A., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu. et al. Contemporary views on the clinical, epidemiological and molecular genetic characteristics of melanoma of the skin and mucous membranes. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology.* 2024; 11(1): 22-30.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X2024-11-1-22-30>. (In Rus)].
- Waseh S., Lee J.B. Advances in melanoma: epidemiology, diagnosis, and prognosis. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1268479.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1268479>.
- Еремина Е.Н., Караханян А.Р., Вахрунин Д.А., et al. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2020; (3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-38-46>. [Eremina E.N., Karakhanian A.R., Vakhrunin D.A., et al. Molecular genetic markers of pigmented skin melanoma (literature review). *Siberian Medical Review.* 2020; (3): 38-46.-DOI: <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-38-46>. (In Rus)].
- Неретин Е.Ю., Козлов С.В., Золотарева Т.Г. Медико-организационные подходы к ранней диагностике меланомы кожи. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2021; 65(6): 557-564.-DOI: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-557-564>. [Neretin E.Yu., Kozlov S.V., Zolotareva T.G. Medical and organizational approaches to early diagnosis of skin melanoma. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii = Health Care of the Russian Federation.* 2021; 65(6): 557-564.-DOI: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-557-564>. (In Rus)].
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023; 275.-ISBN: 978-5-85502-290-2. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI - a branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2023; 252.-ISBN: 978-5-85502-290-2. (In Rus)].
- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(5): 5-13.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. (In Rus)].
- Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту». (26 марта 2024).-URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. [Official website of the Federal State Statistics Service. Bulletin "Population of the Russian Federation by gender and age". (2024 March 26).-URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. (In Rus)].
- Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2015; 250.-ISBN: 978-5-85502-205-6.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2013.pdf>. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI - a branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2015; 250.-ISBN: 978-5-85502-205-6.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/2013.pdf>. (In Rus)].
- Регистрационное свидетельство на программу для ЭВМ «ОНКОСТАТ» («Онкологическая статистика») № 2014616130. Изобретатели: Гольдин В. Д., Писарева Л. Ф., Ананина О.А., и др. Правообладатель: ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН). Дата регистрации: 11.06.2014. [Reg. certificate for the computer program «ONKOSTAT» («Oncological statistics») № 2014616130. Inventors: Goldin V.D., Pisareva L.F., Ananina O.A., et al. Copyright holder: Scientific Research Institute of Oncology, Russian Academy of Medical Sciences. Registration date: 06.11.2014. (In Rus)].
- Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Cancer Care Indicators» № 2023613497. Изобретатели: Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Кононова Г.А., и др. Правообладатель: ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Рос-

- сийской академии наук» (Томский НИМЦ). Дата регистрации: 15.02.2023.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50276859>. [Certificate of state registration of the computer program «Cancer Care Indicators» № 2023613497. Inventors: Zhuikova L.D., Ananina O.A., Kononova G.A., et al. Copyright holder: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk NIMC). Registration date: 02.15.2023.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50276859>. (In Rus)].
14. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2014; 40.-ISBN 978-5-85502-198-1. [Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D. Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators in oncology. Moscow: P.A. Herzen MNIOI - a branch of FGBU «NMRC Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2014; 40.-ISBN 978-5-85502-198-1. (In Rus)].
 15. Мерабишвили В. Аналитические показатели. Индекс достоверности учета. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 445-52.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452>. [Merabishvili V. List of reasons for changing the system of state reporting of oncological service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(3): 445-52.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452>. (In Rus)].
 16. Баринаева А.Н., Гусаров М.В., Тайц Б.М., et al. Организационные аспекты оптимизации скрининга новообразований кожи на основе шкалы риска. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022; 4 (85): 64-71.-DOI: https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_4_64. [Barinova A.N., Gusarov M.V., Tayts B.M., Plavinskij S.L. Organizational aspects of optimization of screening for skin neoplasms on the basis of the risk scale. *Preventive and Clinical Medicine*. 2022; 4 (85): 64-71.-DOI: https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_4_64. (In Rus)].
 17. Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Пикалова Л.В., et al. Влияние COVID-19 на заболеваемость и онкологическую помощь больным раком предстательной железы в Сибирском федеральном округе. *Онкоурология*. 2022; 18(3): 135-44.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144>. [Zhuikova L.D., Ananina O.A., Pikalova L.V., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence and cancer care in patients with prostate cancer in the Siberian Federal District. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2022; 18(3): 135-44.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-135-144> (In Rus)].
 18. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., et al. Состояние онкологической помощи населению административных центров Сибирского федерального округа. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(3): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2021240317>. [Zhuikova L.D., Choyznzonov E.L., Ananina O.A., et al. The cancer care status for the population of the administrative centers of the Siberian Federal Region. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(3): 7-13.-DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed2021240317>. (In Rus)].
 19. Papageorgiou V., Apalla Z., Sotiriou E., et al. The limitations of dermoscopy: false-positive and falsenegative tumours. *JEADV*. 2018; 32(6): 879-888.-DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.14782>.
 20. Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шлишко И.Л., et al. Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020; (9): 102-120.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-102-120>. [Garanina O.E., Samoylenko I.V., Shlivko I.L., et al. Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2020; (9): 102-120.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-102-120>. (In Rus)].
 21. Dobre E.G., Surcel M., Constantin C., et al. Skin cancer pathobiology at a glance: a focus on imaging techniques and their potential for improved diagnosis and surveillance in clinical cohorts. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 1079.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021079>.
 22. Мягков А.А., Куликов А.А. Применение искусственного интеллекта для диагностики онкологических заболеваний в современной медицине. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2023; 3: 169-171.-ISBN: 2686-9365.-URL: <https://book.ru/book/950584>. [Myagkov A.A., Kulikov A.A. The use of artificial intelligence for the diagnosis of cancer in modern medicine. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2023; 3: 169-171.-ISBN: 2686-9365.-URL: <https://book.ru/book/950584>. (In Rus)].
 23. Jones O.T., Matin R.N., van der Schaar M., et al. Artificial intelligence and machine learning algorithms for early detection of skin cancer in community and primary care settings: a systematic review. *Lancet Digit Health*. 2022; 6: 466-476.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00023-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00023-1).

Поступила в редакцию / Received / 23.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 04.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Вероника Александровна Богданова / Veronika A. Bogdanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-8473-4182>.
 Лилия Дмитриевна Жуйкова / Liliya D. Zhuikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3536-8473>, SPIN: 3260-1308.
 Галина Александровна Кононова / Galina A. Kononova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-6462>, SPIN: 4784-3108.
 Ольга Александровна Ананина / Olga A. Ananina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8002-3189>, SPIN: 3697-1111.
 Людмила Викторовна Спирина / Lyudmila V. Spirina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>; SPIN: 1336-8363.
 Светлана Юрьевна Чижевская / Svetlana. Yu. Chizhevskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>.





© С.В. Валуева^{1,2}, А.В. Панченко¹, П.Ю. Морозова^{1,2}, А.Л. Семенов¹,
А.Б. Данилова¹, И.Г. Попович¹, С.С. Круглов¹

Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Svetlana V. Valueva^{1,2}, Andrey V. Panchenko¹, Polina Yu. Morozova^{1,2}, Alexander L. Semenov¹,
Anna B. Danilova¹, Irina G. Popovich¹, Stepan S. Kruglov¹

Evaluation of the Potential of Hybrid Tri-Component Nanosystems Based on Selenium Nanoparticles, Graft Copolymers and Radachlorin for Targeted Tumor Delivery

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

²Branch of Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute» — Institute of Macromolecular Compounds, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В качестве перспективных наноструктурированных материалов для адресной доставки лекарственных веществ рассматриваются сополимеры с полиимидной или целлюлозной основной цепью и боковыми цепями полиметакриловой кислоты. В работе проведена оценка *in vitro* и *in vivo* накопления в опухоли гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров с полиимидной (ГТН-1) или целлюлозной (ГТН-3) основной цепью и боковыми цепями полиметакриловой кислоты, и фотосенсибилизатора Радахлорина.

Материалы и методы. Накопление и локализация ГТН-1 и ГТН-3 в опухолевых клетках оценены методом флуоресцентной конфокальной микроскопии в культуре клеток мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря человека через 24 ч. инкубации и у мышей линии BALB/c с внутривенно перевитой опухолью Эрлиха методом флуоресцентной визуализации системой Fluor i In Vivo через 1, 2, 3, 4, 6 и 24 ч. после внутривенного введения исследуемых веществ. С помощью программы ImageJ оценивали контраст флуоресцентного сигнала опухоль/тело.

Результаты. Анализ конфокальных изображений продемонстрировал накопление обеих наносистем в цитоплазме злокачественных клеток, которое было сопоставимо с накоплением Радахлорина. В опухоли Эрлиха у мышей интенсивность флуоресценции наносистем и Радахлорина была выше, чем в окружающей ткани спустя 6 и 24 ч. после внутривенного введения. Контраст флуоресценции опухоль/ткань увеличивался после введения, достигнув пиковых значений 1,4 для Радахлорина, спустя 4 ч., 1,5 для ГТН-1 через 4–6 ч. и 1,4 через 6–24 ч. после введения ГТН-3. Увеличение времени достижения пикового значения контраста опухоль/ткань связано с изменением фармако-

Introduction. Copolymers with a polyimide or cellulose backbone and polymethacrylic acid side chains are considered as promising nanostructured materials for targeted drug delivery. In the study *in vitro* and *in vivo* accumulation in tumors was assessed for hybrid tri-component nanosystems based on selenium nanoparticles, graft copolymers with a polyimide (HTN-1) or cellulose (HTN-3) backbone and side chains of polymethacrylic acid, and the photosensitizer Radachlorin.

Materials and Methods. The accumulation and localization of HTN-1 and HTN-3 in tumor cells was assessed by fluorescence confocal microscopy in human muscle non-invasive bladder cancer cell line after 24 h incubation. The *in vivo* study was performed in BALB/c mice with intradermally inoculated Ehrlich tumors. Evaluation was performed using the Fluor i In Vivo fluorescence imaging system at 1, 2, 3, 4, 6 and 24 hours after intravenous administration of the test compounds. The tumor/body fluorescence signal contrast was assessed using the ImageJ software.

Results. Confocal image analysis revealed the accumulation of both nanosystems in the cytoplasm of malignant cells, which was comparable to the accumulation of Radachlorin. In the Ehrlich tumor in mice, the fluorescence intensity of the nanosystems and Radachlorin was higher than in the surrounding tissue 6 and 24 hours after intravenous administration. Tumor/tissue fluorescence contrast increased after administration with peak values of 1.4 at 4 hours for Radachlorin, 1.5 at 4-6 hours for HTN-1 and 1.4 at 6-24 hours for HTN-3. The increase in time to peak tumor/tissue contrast is due to the change in pharmacokinetic properties when Radachlorin is incorporated into the nanosystems.

кинетических свойств при включении Радахлорина в наносистемы.

Выводы. Гибридные трехкомпонентные наносистемы с полиимидной или целлюлозной основными цепями эффективно накапливаются в опухолевых клетках, обеспечивают замедление выведения из опухоли, что определяет перспективность разработки на их основе препаратов направленной доставки для лечения и диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: гибридные трехкомпонентные наносистемы; наночастицы селена; Радахлорин; фотодинамическая терапия; флуоресцентная диагностика; опухоль; мышь

Для цитирования: Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Попович И.Г., Круглов С.С. Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1068-1076. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076

✉ Контакты: Круглов Степан Сергеевич, oncokss@gmail.com

Введение

Последние десятилетия большое внимание и усилия направлены на разработку наноструктурированных материалов для адресной доставки лекарственных веществ [1, 2, 3]. Контролируемая доставка лекарственного вещества, определенно, имеет большую важность для лечения онкологических заболеваний. Это связано с тем, что в химиотерапии большинство препаратов, используемых в клинической практике, обладают неспецифичностью их распределения в организме после приема и низкой специфичностью действия в отношении опухолевых клеток, повреждая и нормальные [4]. Включение лекарственного вещества в наноструктурированную форму создает принципиальную возможность обеспечить селективную доставку к опухолевым клеткам, увеличить количество доставляемого препарата, что может повысить эффективность лечения или уменьшить риск возникновения нежелательных побочных явлений. Адресность доставки реализуется, благодаря введению молекулы, обеспечивающей специфическое взаимодействие с опухолевыми клетками (антитела, пептиды, поли/олигосахариды, гормоны и др.) [1] или пассивного механизма повышенной проницаемости и удержания (enhanced permeability and retention — EPR), связанного с особенностями опухолевого ангиогенеза [5]. Первый противоопухолевый нанопрепарат Doxil®, разрешенный к применению в 1995 г., представлял собой липосомальную форму доксорубина с пассивным механизмом накопления в опухоли [6]. Немаловажное значение имеет и возможность введения не одного, а сочетания нескольких соединений, одно из которых обеспечивает диагностическую функцию, а другое — лечебную. Кроме того, возможно введение веществ, которые под воз-

Conclusion. Hybrid tri-component nanosystems with polyimide or cellulose backbones accumulate efficiently in tumor cells and slow down clearance from the tumor. Therefore, the development of targeted drugs based on them appears to be a perspective for the treatment and diagnosis of oncological diseases.

Keywords: hybrid tri-component nanosystems; selenium nanoparticles; Radachlorin; photodynamic therapy; fluorescence diagnostics; tumor; mouse

For Citation: Svetlana V. Valueva, Andrey V. Panchenko, Polina Yu. Morozova, Alexander L. Semenov, Anna B. Danilova, Irina G. Popovich, Stepan S. Kruglov. Evaluation of the potential of hybrid tri-component nanosystems based on selenium nanoparticles, graft copolymers and Radachlorin for targeted tumor delivery. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1068-1076. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076

действием внешнего стимула вызывают высвобождение лекарственного препарата уже после аккумуляции в опухоли.

Разработано большое число различных наноструктурированных материалов для адресной доставки: наноконъюгаты, нанокапсулы (липосомы, мицеллы), наночастицы (нанокристаллы, металлические наночастицы) и др. Описание многообразия и свойств наноразмерных носителей для лекарственных препаратов выходит за рамки данной статьи и представлено в литературе [5, 7, 8]. Наноносители прежде всего предназначены не для перорального, а для системного введения для обеспечения транспорта к органам-мишеням, длительной циркуляции в кровеносном русле или создания депо в мышечной ткани с постепенным поступлением в кровь самих наноносителей или доставляемого препарата. Наноносители первого поколения при внутривенном введении быстро удалялись из кровяного русла путем их захвата ретикулоэндотелиальной системой, преимущественное накопление происходило в печени, селезенке, клетках костного мозга. Дальнейшие направления были связаны с созданием наноносителей, способных избежать захвата ретикулоэндотелиальной системой.

Вышесказанное хорошо иллюстрирует многочисленные попытки создания нанопрепаратов на основе платины с использованием липосом, циклодекстринов, углеродных нанотрубок, полимерных или металлических наночастиц и др. [9], в т. ч. путем создания комбинированных нанопрепаратов с лекарственными веществами, оказывающими синергетическое противоопухолевое действие [10]. Цисплатин — традиционное лекарственное средство, используемое в химиотерапии новообразований на протяжении десятилетий, и сохраняющее свое значение.

Успехи в разработке наносистем позволяют рассматривать даже высокоактивные яды в качестве потенциальных терапевтических противоопухолевых средств [11].

В последнее время наносистемы, созданные на основе полимерных носителей, вызывают возрастающий интерес в фармакологии. При циркуляции таких носителей содержащиеся в них лекарственные вещества защищены от инактивации, а их действие пролонгируется. Например, сополимер полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты, благодаря своей универсальности в модификациях полимерной цепи широко изучается в различных областях исследований наносистем, таких как доставка генов (нуклеиновых кислот), пептидов, белков. Он обладает высокой биосовместимостью, обеспечивает длительное и целенаправленное высвобождение, улучшая биодоступность и защиту инкапсулированных биофармацевтических препаратов от ферментативной деградации [12]. Амфифильные сополимеры альфа-аминокислот разрабатываются для внутриклеточной доставки мРНК/ДНК [13].

В качестве перспективных рассматриваются сополимеры с полиимидной или целлюлозной основной цепью и боковыми цепями полиметакриловой кислоты [14, 15].

В данной работе проведена оценка возможности доставки гибридных трехкомпонентных наносистем (ГТН) на основе наночастиц селена, графт-сополимеров с полиимидной или целлюлозной основной цепью и боковыми цепями полиметакриловой кислоты, и фотосенсибилизатора Радахлорина (РХ) в опухоль *in vitro* и *in vivo*. Выбор селена обусловлен перспективностью его применения в тераностике злокачественных новообразований [16].

Выбор РХ обусловлен тем, что он является средством, применяемым для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей, что позволяет визуализировать накопление ГТН в опухолевых клетках как *in vitro*, так и *in vivo*.

Материалы и методы

Препараты и вещества. В работе использовали две модификации гибридных тройных наносистем (ГТН) на основе РХ, наночастиц селена (Se^0) и полимерных носителей, в качестве которых использовались амфифильные молекулярные щетки с полиимидной (ГТН-1) и целлюлозной основной цепью (ГТН-3). ГТН получены путем двухстадийного синтеза: первый этап — стабилизация наночастиц селена и полимерных носителей, второй этап — введение молекул РХ (ООО «Рада-Фарма», Россия).

Методом УФ-спектроскопии (спектрофотометр Shimadzu UV-1900, Япония) было показано формирование ГТН (Se^0 /полимерный носитель/РХ). При формировании ГТН, по-видимому, имеет место механизм стерической стабилизации наночастиц селена макромолекулами полимерных носителей преимущественно за счет гидрофобных взаимодействий наночастиц с метильными группами полимерных носителей, с последующим встраиванием наночастиц селена по типу металл-порфириновых комплексов внутрь порфиринового кольца РХ [15].

Методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) (микроскоп Nanotop NT-206, ОДО «Микротест-машины», Беларусь) в изученных ГТН были обнаружены дискретные наноструктуры сферической формы диаметром $D_{АСМ} = 80-150$ нм (рис. 1). В табл. 1 представлены размеры $D_{АСМ}$ для ГТН-1 и ГТН-3 и расчетные математические параметры отклонений профиля R_a и R_q .

В экспериментах использовали РХ в виде готовой лекарственной формы (раствор 3,5 мг/мл). При введении РХ в состав ГТН его конечная расчетная концентрация в них составила 1 мг/мл.

Оценка накопления в опухолевых клетках *in vitro*. Изучение накопления и локализации в опухолевых клетках проводили методом флуоресцентной конфокальной микроскопии (Olympus FV3000, Япония). Клетки мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря человека 587 ВiCan TVV, 12-ый пассаж (патент RU 2742244 от 04.02.2021) культивировали в питательной среде DMEM/F12 (80 %) с эмбриональной телячьей сывороткой (20 %) и антибиотиками (пенициллин 100 ед/мл, стрептомицин 100 мкг/мл при 37 °С, 5 % CO_2 и 100 % влажности (все реагенты производства ООО «Биолот», Россия). В чашки Петри для конфокальной микроскопии (Ibidi, США) рассеивали по 75 000 клеток. Через 48 ч. при получении монослоя заменяли полную питательную среду на питательную среду, содержащую 20 мкг/мл по РХ исследуемых веществ (ГТН-1, ГТН-3, РХ, исходные растворы разбавляли питательной средой) и без них, инкубировали 24 ч. Далее клетки отмывали от исследуемых веществ, ядра клеток окрашивали Hoechst 33342 (Sigma Aldrich, США) в течение 10 мин., отмывали от красителя и визуализировали. Далее проводили фиксацию клеток 3,7 % забуференным формальдегидом в течение 5 мин. и повторно визуализировали.

Оценка накопления в опухоли *in vivo*. Исследование проведено на 10 мышах самках и самцах (по 5 животных) линии BALB/c средним весом $22,7 \pm 0,5$ г самки и $25,3 \pm 2,0$ самцы (филиал ФГБУН НЦБМТ ФМБА России — питомник

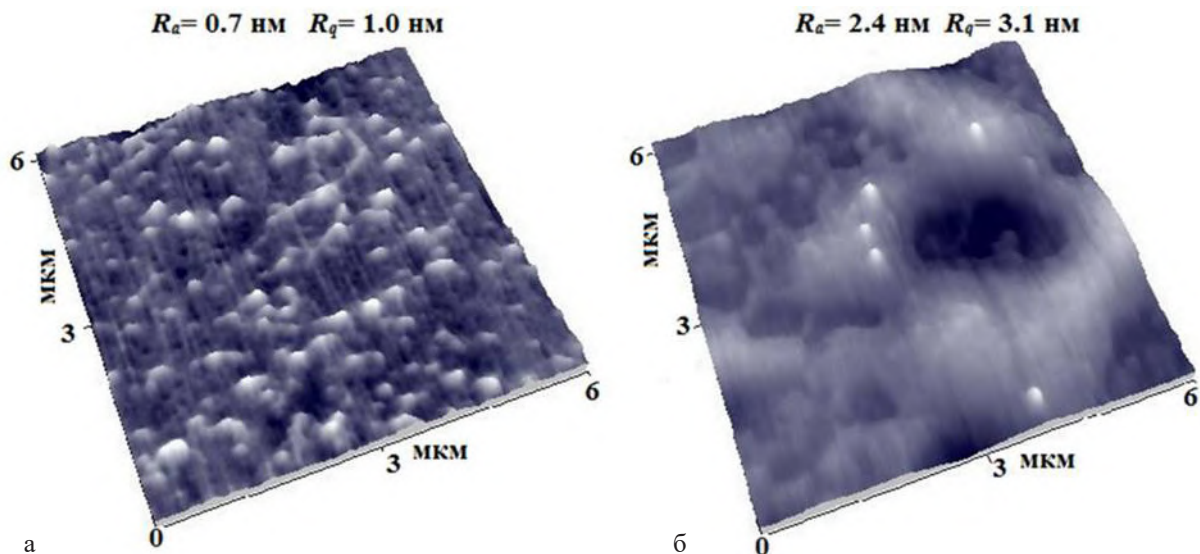


Рис. 1. 3D-изображения поверхности тонких пленок, полученных из водных растворов ГТН-1 (а) и ГТН-3 (б), методом АСМ
 Fig. 1. 3D images of the surface of thin films obtained from aqueous solutions of HTN-1 (a) and HTN-3 (b) by AFM

Таблица 1. Размеры сферических наноструктур $D_{АСМ}$ и расчетные математические параметры отклонений профиля R_a и R_q , определенные методом АСМ для пленок, полученных на слюде из водных растворов ГТН

Table 1. Dimensions of spherical nanostructures $D_{АСМ}$ and calculated parameters of R_a and R_q profile deviations determined by AFM for films obtained on mica from aqueous solutions of hybrid tri-component nanosystems (HTN)

| <i>m</i> | $D_{АСМ}$, нм | R_a , нм | R_q , нм |
|----------|----------------|------------|------------|
| ГТН-1 | 80–150 | 0,7 | 1,0 |
| ГТН-3 | 150 | 2,4 | 3,1 |

лабораторных животных «Столбовая», Россия). Животных содержали в пластиковых клетках (тип II, Tecniplast, Италия) во внутреннем помещении со стандартизированными условиями (12:12 часовой режим искусственного освещения, приточно-вытяжная вентиляция, температура воздуха 20–25 °С). Мыши получали комбинированный корм для содержания лабораторных грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия) и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и прочих научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 12 от 30.05.2024).

Моделирование опухолевого процесса. В исследовании использовали модель внутрикожно перевитой опухоли Эрлиха по методике, описанной ранее [17]. За день до перевивки у мышей депилировали участок кожи кремом для депиляции, что облегчало контроль введения опухолевых клеток и последующую визуализацию зоны перевивки. Из 10 мышей (5 самцов и 5 самок)



Рис. 2. Фотография мыши самца BALB/c с перевитой внутрикожно опухолью Эрлиха на правом бедре, шерсть депилирована

Fig. 2. Image of a male BALB/c mouse with an intradermally inoculated Ehrlich tumor on the right thigh, the fur was depilated

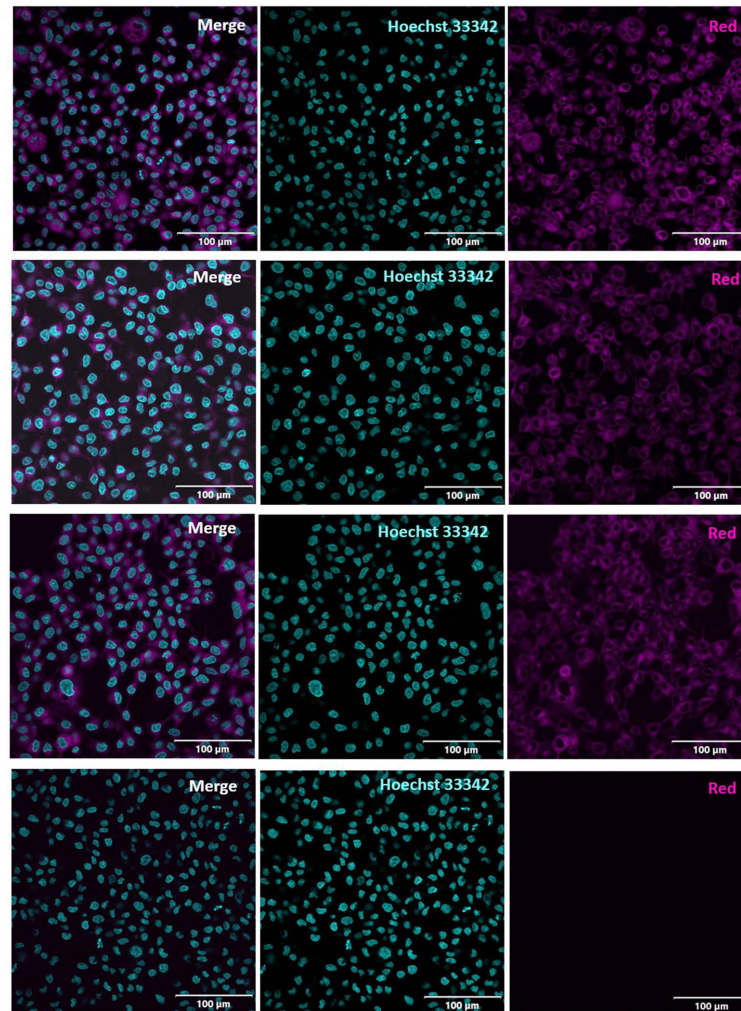


Рис. 3. Флуоресцентные фотографии микропрепаратов клеток рака мочевого пузыря РМП #587 BICan TVV после 24 ч. инкубации с веществами. Верхний ряд — инкубация с РХ. Второй ряд — инкубация с ГТН-1. Третий ряд — инкубация с ГТН-3. Нижний ряд — отрицательный контроль. Слева направо: совмещенное изображение, окраска Hoechst 33342, флуоресценция РХ, ГТН-1 и ГТН-3 соответственно

Fig. 3. Fluorescence images of micropreparations of bladder cancer cells RMP #587 BICan TVV after 24 hours of incubation with substances. Top row shows incubation with Radachlorin. The second row shows incubation with HTN-1. The third row is incubation with HTN-3. Bottom row is negative control. From left to right: merged image, Hoechst 33342 staining, and fluorescence of Radachlorin, HTN-1 and HTN-3, respectively

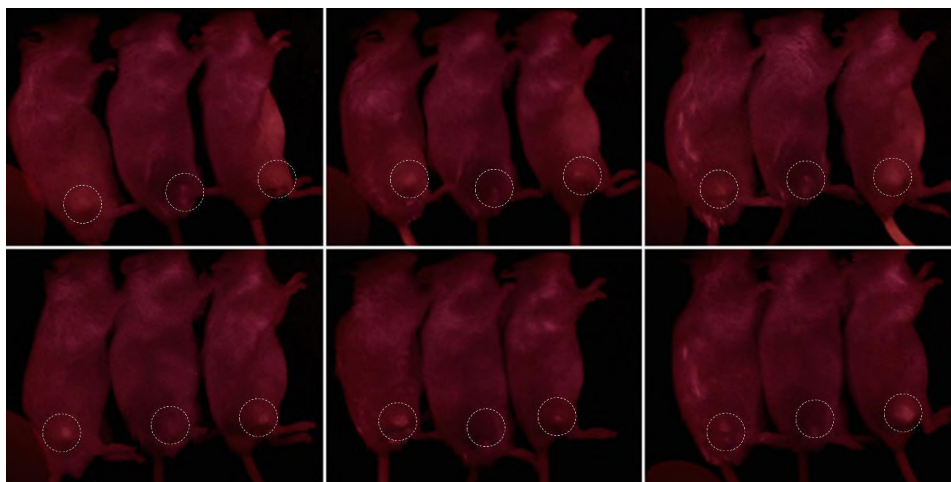


Рис. 4. Флуоресцентные изображения мышей с опухолью через 6 (верхний ряд) и 24 ч. (нижний ряд) после введения веществ. На каждом изображении по три мыши, слева — самец, посередине — контроль без введения веществ, справа — самка. Прерывистая окружность обозначает зону опухоли. В левом столбце введение РХ, в центральном столбце — ГТН-1, в правом столбце — ГТН-3

Fig. 4. Fluorescence images of tumor-bearing mice after 6 (top row) and 24 (bottom row) hours since administration of the substances. There are three mice in each image, the male on the left, the female on the right, and the control mouse in the middle, which has not received any substance. The dashed circle indicates the tumor area. The left column corresponds to Radachlorin, the middle column corresponds to HTN-1 and the right column corresponds to HTN-3

были отобраны 7 животных, удовлетворявших критерию наибольшего линейного размера опухоли 10 мм ± 10 % (рис. 2), и сформированы четыре группы животных (табл. 2). Исходные вещества разводили стерильным физиологическим раствором NaCl и вводили в объеме 5 мл на 1000 г массы тела в хвостовую вену с помощью инсулинового шприца с размером иглы 26G. За мышами вели непрерывное наблюдение в течение 6 ч. после введения, через 12 и 24 ч. В эксперименте были взяты оба пола животных для визуальной оценки гендерной зависимости и получения усредненных данных о распределении наносистем.

Для визуализации накопления нанопрепаратов животных фиксировали под газовым наркозом изофлураном с помощью аппарата Ugo Basile Gas Anesthesia machine (Италия). Для регистрации флуоресценции использовали систему флуоресцентной визуализации Fluor i In Vivo (Южная Корея) с возможностью подключения аппарата газового наркоза. Использовали канал «Red» Excitation Light с длиной волны возбуждения 620 нм, возбуждающий коротковолновый фильтр 675 нм и эмиссионный длинноволновый фильтр 725 нм. Изображения фиксировали через 1, 2, 3, 4, 6 и 24 ч. после введения исследуемых веществ. Полученные цифровые изображения анализировали в программе ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, США). Контрастность оценивали, выделяя область опухоли и область нормальной ткани рядом с опухолью одинаковой площади.

Эвтаназию всех животных провели сразу по окончании регистрации данных последней временной точки (24 ч.) методом ингаляции CO₂.

Результаты

Для определения накопления и локализации ГТН-1 и ГТН-3 в опухолевых клетках провели эксперимент на клетках рака мочевого пузыря человека. Анализ конфокальных изображений продемонстрировал, что исследуемые наносистемы накапливаются в цитоплазме злокачественных клеток, при этом интенсивность процесса сопоставима с накоплением РХ (рис. 3). Как видно на изображениях в совмещенном режиме РХ, ГТН-1 и ГТН-3 вместе с Hoechst 33342 окрашивают все клетки препарата. На изображениях только с РХ, ГТН-1 и ГТН-3 флуоресцентный сигнал визуализируется только в цитоплазме клеток. В контрольной группе флуоресцентного сигнала цитоплазмы клеток не видно, что указывает на накопление изученных наносистем в цитоплазме опухолевых клеток.

Далее проводили оценку накопления наносистем в карциноме Эрлиха у мышей (рис. 4).

По данным клинического осмотра, во время проведения эксперимента у животных отклонений общего состояния и поведения не наблюдали. Визуальных отличий в накоплении наносистем и РХ у животных разного пола не наблюдали. Однако вопрос установления количественных гендерных различий в параметрах распределения и накопления требует дополнительного изучения на большем числе наблюдений. Тем не менее

Таблица 2. Распределение животных по группам
Table 2. Assignment of animals to study groups

| Название группы | Вещество и доза | Количество, пол |
|-----------------|------------------------|-------------------|
| «Контроль» | без введения | 1 самец |
| «Радахлорин» | РХ, 5 мг/кг | 1 самец и 1 самка |
| «ГТН-1» | ГТН-1, 5 мг/кг (по РХ) | 1 самец и 1 самка |
| «ГТН-3» | ГТН-3, 5 мг/кг (по РХ) | 1 самец и 1 самка |

Таблица 3. Контраст флуоресцентного сигнала опухоль/тело при флуоресцентной визуализации после внутривенного введения РХ, ГТН-1 и ГТН-3

Table 3. Tumor/body contrast of fluorescence signal after intravenous administration of Radachlorin, HTN-1 and HTN-3

| Время, ч | Контраст, РХ | Контраст, ГТН-1 | Контраст, ГТН-3 |
|----------|--------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 1,2 | 1,2 | 1,1 |
| 2 | 1,2 | 1,3 | 1,1 |
| 3 | 1,3 | 1,4 | 1,2 |
| 4 | 1,4 | 1,5 | 1,2 |
| 6 | 1,3 | 1,5 | 1,4 |
| 24 | 1,3 | 1,3 | 1,4 |

показано накопление у животных обоего пола. В табл. 3 приведены усредненные для животных обоего пола значения контраста флуоресценции опухоли по отношению к нормальной окружающей ткани через разное время после введения.

Интенсивность флуоресценции опухоли была визуально выше, чем в окружающей ткани на всех сроках оценки после внутривенного введения исследуемых веществ. Максимальные значения интенсивности флуоресценции были зарегистрированы как в опухоли, так и в нормальной ткани уже к первому часу после введения, в дальнейшем интенсивность флуоресценции снижалась.

Контраст увеличивается со временем после введения, достигая максимума для РХ на 4 ч., 4–6 ч. для ГТН-1 и 6–24 ч. для ГТН-3. Время максимальной контрастности РХ соответствует ранее полученному нами [17]. Увеличение времени достижения пика контраста при введении ГТН-1 и ГТН-3, связано с изменением фармакокинетических свойств РХ при включении в наноструктуры.

Обсуждение

В экспериментах *in vitro* мы продемонстрировали накопление ГТН-1 и ГТН-3 в цитоплазме клеток рака мочевого пузыря. Выбор клеточной линии был продиктован возможностями применения фотодинамической терапии для лечения этого вида злокачественного новообразования. В опыте *in vivo* подтверждено накопление ГТН в опухоли путем регистрации флуоресценции РХ в их составе. Это свидетельствует о том, что пассивный механизм доставки (EPR) для ГТН реализуется. Поскольку накопление в опухоли не уступало РХ, это свидетельствует в пользу того, что ГТН не захватывается клетками ретикуло-эндотелиальной системы или захватывается минимально. А с учетом размера 80–150 нм можно предположить и замедленное выведение почками. Известно, что размер является критичным для реализации EPR. Считается, что диапазон размера наночастиц в 40–400 нм подходит для обеспечения длительной циркуляции и усиленного накопления с уменьшением выведения [18].

Время сохранения максимальной контрастности при введении ГТН было большим, чем при введении РХ. Более длительное сохранение контраста при введении наноструктурированных форм РХ связано с замедленным выведением из опухоли, поскольку уже к первому часу после введения всех веществ был достигнут максимум интенсивности флуоресценции с последующим снижением. ГТН-1 и ГТН-3 сходным образом накапливались в опухоли, т. е. потенциально обе наносистемы могут быть использованы для про-

тивоопухолевой терапии, однако ГТН-1 проявляет ярко выраженные гидрофильные свойства, что может быть преимуществом. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными в отношении графт-сополимеров целлюлозы и полиметакриловой кислоты с включением порфиразина в отношении хорошей контрастности опухоли к нормальным тканям. Авторы этого исследования также показали, что подобные комплексы эффективны при проведении фотодинамической терапией у мышей Balb/c с карциномой толстого кишечника СТ-26 [19].

Полученные данные подтверждают возможность введения флуоресцентных маркеров в наносистемы для эффективного исследования биораспределения и накопления в опухоли при введении, наряду с ними других противоопухолевых веществ в состав ГТН. Использование многокомпонентных систем с включением нескольких соединений согласуется с литературными данными. Так, графт-сополимерные системы позволяют одновременно включать методом рН-зависимой конъюгации различные противоопухолевые соединения, включая гидрофобные, и направлять их в опухоль [20]. При этом молекулярные щетки с полиимидной основой обладают хорошей биосовместимостью *in vitro* и *in vivo*, а также низкой токсичностью [21].

Дальнейшие направления исследования таких систем должны включать оценку проникновения через гематоэнцефалический барьер и противоопухолевую эффективность. Токсикологическая оценка не менее важна, в связи с изменением физико-химических свойств и биологических эффектов веществ при переходе в наноразмерный диапазон, как следствие эффективность и токсичность таких нанопрепаратов также отличаются [2].

Использование наночастиц на основе селена перспективно для дополнительного увеличения противоопухолевой эффективности изученных ГТН. Неорганические соединения селена оказывают противоопухолевое действие различными механизмами. Наночастицы селена также обладают противоопухолевыми свойствами. Показано, что наночастицы селена могут эффективно активировать антигенпрезентирующие клетки, стимулировать клеточный иммунитет, оказывать регуляторное воздействие на врожденный и регуляторный иммунитет, оказывая противоопухолевое действие [16]. Дальнейшая оценка противоопухолевых и токсикологических характеристик ГТН, исследованных в данной работе, представляется перспективной.

Выводы

Изученные ГТН с полиимидной или целлюлозной основными цепями накапливаются в

опухолевых клетках *in vitro*, а при введении *in vivo* поступают в опухоль, не захватываясь ретикуло-эндотелиальной системой, и обеспечивают замедленное выведение из опухоли. Наличие селена в составе может обеспечивать дополнительные противоопухолевые свойства. Это определяет перспективность разработки ГТН для лечения и диагностики онкологических заболеваний, в т. ч. методом фотодинамической терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 12 от 30.05.2024).

Compliance with the rules of bioethics

The ethical principles for the treatment of laboratory animals were followed in accordance with the requirements of the document European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or Other Scientific Purposes. ETS 123. The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the MoH of Russia (Protocol No. 12 dated 30.05.2024).

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-25-00413 «Разработка новых селенсодержащих противоопухолевых препаратов для фотодинамической терапии».

Financing

The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00413 «Development of new selenium-containing anticancer drugs for photodynamic therapy».

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Валуева С.В. — идея исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

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

Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Круглов С.С. — проведение экспериментов, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;

Попович И.Г. — методология исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Valueva S.V. — conceived the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the article;

Panchenko A.V. — analysed and interpreted the data, drafted the manuscript, and approved the final version of the article;

Morozova P.Yu., Semenov A.L., Danilova A.B., Kруглов S.S. — performed experiments, collected and processed data, performed statistical analysis and interpretation of data, prepared figures;

Popovich I.G. — developed the research methodology, critically revised the manuscript, and approved the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев К.В., Аляутдин Р.Н., Бlynская Е.В., Квинх Б.Т. Наноразмерные системы доставки лекарственных веществ. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009; 16(2): 17-20.-EDN: LAMWDB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_13092100_85689980.pdf. [Alexseev K.V., Alyautdin R.N., Blynskaya E.V., Kvinkh B.T. The nano-dimensional systems of transportation of medicinal preparations. *Newsletter of New Medical Technologies*. 2009; 16(2): 17-20.-EDN: LAMWDB.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_13092100_85689980.pdf. (In Rus)].
2. Bovina E.M., Romanov B.K., Kazakov A.S., et al. Nanoscale therapeutic system: safety assessment features. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019; 7(3): 127-38.-DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>.
3. Kuznetsova O.V., Kolotilina N.K., Dolgonosov A.M., et al. A de novo nanoplatform for the delivery of metal-based drugs studied with high-resolution ICP-MS. *Talanta*. 2023; 253: 124035.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.124035>.
4. van den Boogaard W.M.C., Komninos D.S.J., Vermeij W.P. Chemotherapy side-effects: not all DNA damage is equal. *Cancers*. 2022; 14(3): 627.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>.
5. Awad N.S., Salkho N.M., Abuwatfa W.H., et al. Tumor vasculature vs tumor cell targeting: Understanding the latest trends in using functional nanoparticles for cancer treatment. *OpenNano*. 2023; 11: 100136.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100136>.
6. Barenholz Y (Chezy). Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *JCR*. 2012; 160(2): 117-34.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>.
7. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В., Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*. 2013; (6): 16-27.-EDN: SEOONV.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21594856_13139016.pdf. [Postnov W.N., Naumysheva Ye.B., Koroljov D.W., Galagudza M.M. Nano-sized carriers for drug delivery applications. *Biotechhnosfera*. 2013; (6): 16-27.-EDN: SEOONV.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_21594856_13139016.pdf. (In Rus)].
8. Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н., et al. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра. *Альманах клинической медицины*. 2010; (22): 10-6. [Abaeva L.F., Shumsky V.I., Petritskaya E.N., et al. Nanoparticles and nanotechnologies today and beyond. *Almanac of Clinical Medicine*. 2010; (22): 10-6. (In Rus)].
9. Solovyev N.D., Fedoros E.I., Drobyshev E.J., et al. Anticancer activity and tissue distribution of platinum (II) complex with lignin-derived polymer of benzene-poly-carboxylic acids. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; 43: 72-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.11.009>.
10. Yang C.X., Xing L., Chang X., et al. Synergistic platinum(II) prodrug nanoparticles for enhanced breast cancer therapy. *Molecular Pharmaceutics*. 2020; 17(4): 1300-1309.-DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01318>.

11. Chary P.S., Shaikh S., Rajana N., et al. Unlocking nature's arsenal: Nanotechnology for targeted delivery of venom toxins in cancer therapy. *Biomaterials Advances*. 2024; 162: 213903.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213903>.
12. Сурья Н., Бхаттачарья С. PLGA — перспективный полимер для доставки лекарственных средств. *Фармация и фармакология*. 2021; 9(5): 334-345.-DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345>.-URL: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/933/754>. [Surya N., Bhattacharyya S. PLGA — The smart polymer for drug delivery. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021; 9(5): 334-345.-DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345>.-URL: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/933/754>. (In Rus)].
13. Osipova O., Zakharova N., Pyankov I., et al. Amphiphilic pH-sensitive polypeptides for siRNA delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022; 69: 103135.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103135>.
14. Valueva S.V., Krasnopeeva E.L., Borovikova L.N., et al. Triple nanosystems based on amphiphilic molecular brushes, selenium nanoparticles and photosensitizer: synthesis, spectral and morphological characteristics. *Nanobiotechnology Reports*. 2024; 18(2): 108-115.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S2635167623601250>.
15. Валуева С.В., Морозова П.Ю., Данилова А.Б. Гибридные трехкомпонентные наносистемы (ГТН) на основе наночастиц селена, Радахлорина и полимерных носителей – графт-сополимеров: синтез, спектральные характеристики и исследование локализации ГТН в опухолевых клетках рака мочевого пузыря человека 587 блан tvv. *Тенденции развития науки и образования*. 2024; 109(14): 223-230.-DOI: <https://doi.org/10.18411/trnio-05-2024-771>. [Valueva S.V., Morozova P.Yu., Danilova A.B. Hybrid three-component nanosystems (HTNs) based on selenium nanoparticles, Radachlorine and polymer carriers – graft copolymers: synthesis, spectral characteristics and studies of the localization of HTNs in tumor cells of human bladder cancer 587 блан tvv. *Trends in the Development of Science and Education* 2024; 109(14): 223-230.-DOI: <https://doi.org/10.18411/trnio-05-2024-771>. (In Rus)].
16. Liu S., Wei W., Wang J., Chen T. Theranostic applications of selenium nanomedicines against lung cancer. *J Nanobiotechnol*. 2023; 15: 120.-DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010120>.
17. Круглов С.С., Гельфонд М.Л., Тындык М.Л., et al. Методические аспекты проведения фотодинамической терапии солидной карциномы Эрлиха у мышей линии BALB/C с различной локализацией опухоли. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(6):82-92.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-6-82-92>.-EDN: OSAHR.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44489275_70722482.pdf. [Kruglov S.S., Gelfond M.L., Tyndyk M.L., et al. Methodological aspects of photodynamic therapy of Ehrlich solid carcinoma in BALB/C mouse strain with various tumor localization. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 82-92.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-6-82-92>.-EDN: OSAHR.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44489275_70722482.pdf. (In Rus)].
18. Subhan M.A., Yalamarty S.S.K., Filipczak N., et al. Recent advances in tumor targeting via EPR effect for cancer treatment. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(6): 571.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11060571>.
19. Krasnopeeva E.L., Melenevskaya E.Y., Klapshina L.G., et al. Poly(methacrylic acid)-cellulose brushes as anticancer porphyrine carrier. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland). 2021; 11(8): 1997.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11081997>.
20. Bláhová M., Randárová E., Konefal R., et al. Graft copolymers with tunable amphiphilicity tailored for efficient dual drug delivery via encapsulation and pH-sensitive drug conjugation. *Polymer Chemistry*. 2020; 11(27): 4438-53.-DOI: <https://doi.org/10.1039/D0PY00609B>.
21. Kashina A.V., Meleshko T.K., Bogorad N.N., et al. Molecular brushes with a polyimide backbone and poly(ϵ -caprolactone) side chains by the combination of ATRP, ROP, and CuAAC. *Polymers*. 2021; 13(19): 3312.-DOI: <https://doi.org/10.3390/polym13193312>.

Поступила в редакцию / Received / 17.07.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Валерьевна Валуева / Valueva V. Svetlana / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9446-4233>, SPIN: 2515-4840, Researcher ID (WOS): I-3412-2017, Scopus Author ID: 6701533779.

Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5346-7646>, SPIN: 4741-1855, Researcher ID (WOS): B-7345-2016, Scopus Author ID: 51964396400.

Полина Юрьевна Морозова / Polina Yu. Morozova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3068-7838>, SPIN: 4718-1531, Researcher ID (WOS): G-6074-2015.

Александр Леонидович Семенов / Alexander L. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5190-0629>, SPIN: 4301-8679, Researcher ID (WOS): S-1484-2016, Scopus Author ID: 16307589600.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-0386>, SPIN: 9387-8328, Researcher ID (WOS): H-7828-2014, Scopus Author ID: 7005563064.

Ирина Григорьевна Попович / Irina G. Popovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>, SPIN: 2061-7558, Researcher ID (WOS): O-8275-2015, Scopus Author ID: 7006436774.

Степан Сергеевич Круглов / Stepan S. Kruglov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-4637>, SPIN: 6856-4572, Researcher ID (WOS): AAE-7628-2020 Scopus Author ID: 57214099322.





© Т.Л. Нехаева¹, П.А. Савченко^{1,2}, А.В. Новик^{1,2}, Н.А. Ефремова¹, И.А. Балдуева¹

Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana L. Nekhaeva¹, Polina A. Savchenko^{1,2}, Alexey V. Novik^{1,2}, Natalia A. Efremova¹, Irina A. Baldueva¹

Assessment of Prognostic Value of Delayed-Type Hypersensitivity (DTH) Reaction in The Application of Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma and Soft Tissue Sarcomas

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

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Дендритно-клеточная вакциноterapia (ДКВ) является перспективным методом иммунотерапии злокачественных опухолей. Одним из методов определения иммунологической эффективности применения ДКВ является оценка реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Цель. Оценка прогностического значения реакции ГЗТ у больных меланомой (Мел) и саркомами мягких тканей (СМТ), получавших аутологичную противоопухолевую ДКВ.

Материалы и методы. В исследование включено 277 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом Мел (n = 143), СМТ (n = 134), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 гг. в адъювантном (78,3 % и 14,9 %) и самостоятельном (21,7 % и 85,1 %) режимах при Мел и СМТ соответственно. Адъювантная терапия проводилась после полной циторедукции у больных II–IV стадии с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения при наличии опухолевых очагов. ДКВ вводили внутривенно паравертебрально в общей дозе не менее 9–10 млн клеток с интервалом 2–4 нед. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 ч. после введения ДКВ с помощью измерения размеров папулы и гиперемии в местах введения. Увеличение реакции ГЗТ более 10 мм на фоне терапии, расценивалось как конверсия реакции ГЗТ. Для статистической оценки параметров реакции ГЗТ и степени взаимосвязи конверсии на показатели общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) использовался многофакторный анализ регрессии Кокса.

Результаты. Конверсия реакции ГЗТ является независимым от других показателей (диагноз, режим терапии) фактором. Так, в многофакторной модели наличие конверсии реакции ГЗТ снижало риск смерти на 46 % (95 %

Introduction. Dendritic cell vaccine (DCV) therapy is a promising immunotherapeutic approach for the treatment of malignant tumors. Estimation of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction is the useful method to determine the immunological efficacy of DCV application.

Aim. Evaluation of the prognostic value of DTH response in patients with melanoma (Mel) and soft tissue sarcoma (STS) receiving autologous antitumor DCV.

Materials and Methods. The study sample included 277 patients with morphologically verified diagnosis of Mel (n = 143), STS (n = 134), receiving DCV at the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology from 2009 to 2023 in adjuvant (78.3 % and 14.9 %) and therapeutic (21.7 % and 85.1 %) regimens for Mel and STS, respectively. Adjuvant therapy was performed in stage II–IV patients with a high risk of recurrence after complete cytoreduction. Therapeutic vaccine therapy was only used in patients who had exhausted their standard treatment options and had tumor foci. DCV was injected intradermally paravertebrally every 2–4 weeks at a total dose of at least 9–10 million cells. The DTH response was assessed 24 hours after each DCV injection by measuring papule size and hyperemia at the injection sites. The increase in DTH response ≥ 10 mm on treatment was considered a conversion of the DTH response. Multivariate Cox regression analysis was used to statistically evaluate DTH response parameters and their association with overall survival (OS) and time to progression (TTP).

Results. The conversion of the DTH response is a factor independent of other parameters (diagnosis, therapy regimen). In a multivariate model, the presence of DTH response conversion reduced the risk of death by 46 % (95 % CI

ДИ 21–64 %; $p = 0,02$), а риск прогрессирования на 39 % (95 % ДИ 20–55 %; $p = 0,001$). Наличие конверсии не имело сильных ($> 0,7$) корреляций регрессионных остатков, что подтверждает независимость переменной.

Выводы. Оценка реакции ГЗТ на введение ДКВ является важным показателем, который требуется определять в процессе лечения. Конверсия реакции ГЗТ ассоциирована с увеличением ВДП и ОВ. Этот фактор необходимо учитывать при анализе эффективности терапии у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ.

Ключевые слова: аутологичная дендритно-клеточная вакцина; меланома; саркома мягких тканей; гиперчувствительность замедленного типа

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Савченко П.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Балдуева И.А. Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1077-1085.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085

✉ Контакты: Нехаева Татьяна Леонидовна, nehaevat151274@mail.ru

Введение

В настоящее время меланома и саркома являются одними из наиболее опасных злокачественных новообразований человека [1]. Выдающиеся успехи последних лет, начавшиеся именно в лечении меланомы, подтвердили, что иммунотерапия является одним из основных подходов к лечению злокачественных опухолей. Вместе с тем проблема первичной и вторичной резистентности к лечению сохраняется [2], что требует разработки иных подходов к иммунотерапии. Одним из таких направлений является применение вакцин на основе аутологичных дендритных клеток [3]. Основная задача этого метода — усиление презентации опухолеассоциированных и опухолеспецифичных антигенов для индукции противоопухолевого иммунного ответа.

Важным аспектом применения любого метода лечения является адекватная оценка его эффективности. Если методы оценки клинической эффективности достаточно широко изучены, то оценка иммунологической эффективности вакцинотерапии остаётся до сих пор недостаточной [4]. Актуальность данного исследования определяется также тем, что клинические успехи иммунотерапевтического подхода в лечении опухолей могут быть одновременно поразительными и неудовлетворительными: у многих пациентов с различными типами опухолей наблюдается выраженный клинический ответ на иммунотерапию, но у еще большего числа клиническая польза минимальна или отсутствует [5], что определяется ограничениями, накладываемыми способом активации противоопухолевого иммунного ответа.

Одним из наиболее удобных в практическом отношении методом оценки иммунологической эффективности ДКВ является оценка реакции

21–64 %; $p = 0,02$) and the risk of progression by 39 % (95 % CI 20–55 %; $p = 0,001$). The presence of conversion did not have strong ($> 0,7$) correlations of the regression residuals, confirming the independence of the variable.

Conclusion. Assessment of the DTH response to DCV injection is an important indicator to be determined during the course of treatment. Conversion of the DTH response is associated with an increase in TTP and OS and should be considered as an efficacy objective in patients with Mel and STS receiving autologous DCV.

Keywords: autologous dendritic cell vaccine; melanoma; soft tissue sarcoma; delayed-type hypersensitivity

For Citation: Tatiana L. Nekhaeva, Polina A. Savchenko, Aleksei V. Novik, Natalia A. Efremova, Irina A. Baldueva. Assessment of prognostic value of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction in the application of autologous dendritic cell vaccine in patients with melanoma and soft tissue sarcomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1077-1085. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085

ГЗТ. Данная реакция обусловлена активацией клеточного звена иммунитета и реализуется за счёт Т-лимфоцитов, которые обладают определённой специфичностью к вводимому антигену. В ответ на введение антигена локализованные в коже антигенпрезентирующие клетки секретируют цитокины, привлекающие CD4+ клетки памяти, которые в свою очередь активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) [6]. Возникает эритема и/или пальпируемое уплотнение в месте введения антигена, которое оценивается через 24 ч. после инъекции. Однако данные о способах интерпретации результатов и целесообразности их использования у онкологических больных противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований. Целью нашей работы стала оценка вариабельности и прогностического значения реакции ГЗТ у пациентов Мел и СМТ, получавших аутологичную ДКВ в адьювантном и самостоятельном режимах.

Материалы и методы

В рамках исследования REGATA [7] использован уникальный опыт клинического применения аутологичной противоопухолевой ДКВ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В исследование, после подписания информированного согласия, было включено 277 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом Мел ($n = 143$), СМТ ($n = 134$), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 г. Пациенты получали терапию в адьювантном (78,3 % и 14,9 %) и самостоятельном (21,7 % и 85,1 %) режимах при Мел и СМТ соответственно.

Адьювантная терапия проводилась после полной циторедукции у больных II–IV стадии

с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения при наличии опухолевых очагов.

Полная характеристика больных, включённых в исследование представлена в табл. 1.

Основными критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз саркомы мягких тканей или меланомы (включая редкие формы меланом, такие как увеальная меланома и меланомы слизистых); стадия заболевания II–IV; удовлетворительное или относительно удовлетворительное состояние больных (0–2 балла по шкале ECOG); проведение ранее стандартной терапии заболевания, удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга отсутствие противопоказаний к проведению системного лекарственного лечения.

Критериями исключения являлись: беременность или кормление грудью; декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний; терапия системными кортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами в течение 4 нед. до визита скрининга или высокая вероятность необходимости их применения на протяжении исследования для лечения интеркуррентной патологии; наличие острого инфекционного процесса; наличие воспалительного процесса, либо

рубцовых изменений кожи в местах предполагаемого введения вакцины; аутоиммунные заболевания (кроме витилиго); психиатрические расстройства или неспособность больного следовать процедурам исследования и предоставить информированное согласие.

Критерии прекращения участия в исследовании: рентгенологически или клинически подтвержденные данные, свидетельствующие о прогрессировании опухоли; отказ больного от продолжения участия в исследовании; не выполнение пациентом процедур исследования; развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия больного в исследовании.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Противоопухолевая вакцина представляет собой суспензию аутологичных дендритных клеток (ДК) пациента с Мел и СМТ, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*, и введенная обратно больному [3]. Механизм действия заключается в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого возможно отторжение опухоли.

Технология приготовления вакцины на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных опухолевым лизатом, заключалась в

Таблица 1. Характеристика больных, включённых в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

| Диагноз: | Меланома | | СМТ | |
|--|------------|-----------|-----------|------------|
| | А | С | А | С |
| Режим терапии: | | | | |
| Количество больных | 112 (78 %) | 31 (22 %) | 20 (15 %) | 114 (85 %) |
| Возраст, лет | | | | |
| Медиана | 52 | 52 | 38,5 | 47 |
| Диапазон | 18–85 | 18–84 | 25–65 | 18–79 |
| Пол | | | | |
| Мужской | 50 (44 %) | 12 (39 %) | 9 (45 %) | 37 (32 %) |
| Женский | 62 (55 %) | 19 (61 %) | 11 (55 %) | 77 (68 %) |
| Стадия | | | | |
| II | 16 (14 %) | 0 (0 %) | 6 (30 %) | 17 (15 %) |
| III | 57 (51 %) | 2 (7 %) | 3 (15 %) | 20 (17 %) |
| IV | 39 (35 %) | 29 (93 %) | 11 (55 %) | 77 (68 %) |
| Циклы ДКВ | | | | |
| Количество циклов проведения ДКВ | 1385 | 164 | 438 | 953 |
| Диапазон кол-ва проведенных циклов ДКВ у одного пациента | 1–50 | 1–22 | 2–54 | 1–80 |
| Наблюдение за больными | | | | |
| Медиана длительности, дни | 1280 | 302 | 1555 | 340 |
| Мин., дни | 37 | 29 | 266 | 20 |
| Макс., дни | 5410 | 4395 | 2599 | 2424 |

Примечание: А — адьювантный режим терапии; С — самостоятельный режим терапии.

дифференцировке ДК из адгезионной моноцитарной фракции (CD14⁺) периферической крови больных злокачественными новообразованиями. Ростовые факторы и факторы дифференцировки — GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20 нг/мл) (CellGenix, Германия) вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования [3].

Для нагрузки и специфической активации незрелых ДК (CD14⁺CD1a⁺) на 7-й день добавляли коктейль лизированных аутологичных и/или аллогенных опухолевых клеток клеточного продукта «IRTAN-2018» [8] в соотношении 1 ДК и 3 лизированные опухолевые клетки, ростовые факторы: GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл).

Через 48 ч. ДК (CD1a⁺CD83⁺) собирали, осаждали центрифугированием [5]. Подсчет количества и оценку жизнеспособности ДК осуществляли с помощью автоматического счетчика клеток «Countess™» («Invitrogen», Корея) и 0,4 % трипанового синего (Sigma, США).

ДКВ вводили внутривенно паравerteбрально, в 4 точки на расстоянии 3 см друг от друга, в дозе не менее 9 млн клеток. Базовая схема лечения: 1 раз в 2–3 нед. (первые два мес. лечения), затем 1 раз в 28 день (мес.). При проведении адъювантной терапии допускается кратность введения клеточного продукта до 1 раза в 3 мес. на втором году лечения. За 3 дня до введения ДКВ пациенты получали циклофосфамид 300 мг в/в кап. с иммуномодулирующей целью. Лечение проводится до появления прогрессирования процесса, окончания запланированной длительности терапии (2 года в адъювантном режиме) или непереносимой токсичности. В соответствии с целью данной работы, оценку реакции ГЗТ проводили через 24 ч. после введения вакцины с помощью измерения размеров папулы и гиперемии во всех 4 точках в местах введения ДКВ. Регистрацию реакций выполняли с помощью фотокамеры.

Для оценки вариабельности реакции ГЗТ использовался метод Бленда-Альтмана [9] и непараметрические статистики. На основании полученных результатов были установлены минимально определяемые различия, которые использовались для оценки динамики реакции ГЗТ.

Для статистической оценки связи параметров реакции ГЗТ с показателями общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) использовался многофакторный анализ регрессии Кокса.

В модели включались следующие параметры: вид заболевания (Мел или СМТ), стадия заболевания, вид терапии (самостоятельная или адъювантная), конверсия ГЗТ (увеличение размеров реакции на 2 и последующие введения вакцины более, чем минимально определяемые различия, по сравнению с первым введением), минималь-

ные и максимальные размеры реакции ГЗТ при первом и при последующих введениях вакцины.

Расчет показателей выживаемости производился от начала этапа лечения (для адъювантной терапии — от первого хирургического вмешательства, для самостоятельного лечения — от первого введения ДКВ). При проведении анализа ОВ оценивали до смерти больного от любой причины. ВДП заболевания — от момента начала вакцинотерапии до прогрессирования заболевания по системе RECIST 1.1 [10].

Результаты

Оценку размеров реакции ГЗТ (мм) проводили у всех пациентов, через 24 ч. после каждого цикла ДКВ. Степень выраженности реакции варьировала от неопределяемой, бледно-розовой, слабо гиперемированной до выражено гиперемированной папулы (рис. 1, 2).

Вариабельность реакции ГЗТ через 24 ч. после проведенного цикла иммунотерапии ДКВ колеблется от 10 мм (95 % ДИ 10,980; 10,162) до -11 мм (95 % ДИ -10,597; -11,415). На основании полученных значений вариабельности измерений реакции ГЗТ установлено, что минимально определяемые различия составляют 10 мм и расцениваются как положительная иммунная реакция на введение ДКВ.

В данной работе оценивали минимальный и максимальный размер реакции ГЗТ при первой вакцинации, а также наличие увеличения размеров реакции ГЗТ на фоне терапии ДКВ с учетом установленных минимально определяемых различий в 10 мм — конверсии реакции ГЗТ (рис. 1).

В нашем исследовании выживаемость больных меланомой и саркома миеломы мягких тканей, получавших ДКВ, не имела статистически значимых отличий ($p = 0,08$). Поэтому все наблюдения на первом этапе анализировались совместно.

В работе показана взаимосвязь размеров реакции ГЗТ с общей выживаемостью больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном ($p = 0,016$), но не в адъювантном ($p = 0,088$) режиме, что представлено на рис. 3. При однофакторном анализе ВДП у больных, получавших адъювантную терапию, наблюдались лучшие показатели времени до прогрессирования, по сравнению с пациентами без конверсии (медиана ВДП 25 против 6,9 мес., $p = 5,2 \times 10^{-5}$). При проведении многофакторного анализа методом пропорциональных рисков Кокса было установлено, что конверсия реакции ГЗТ является независимым от других показателей (диагноз, характер лечения (адъювантный или самостоятельный)) фактором. Наличие конверсии не имело сильных ($> 0,7$) корреляций регрессионных остатков, что подтверждает независимость переменной.

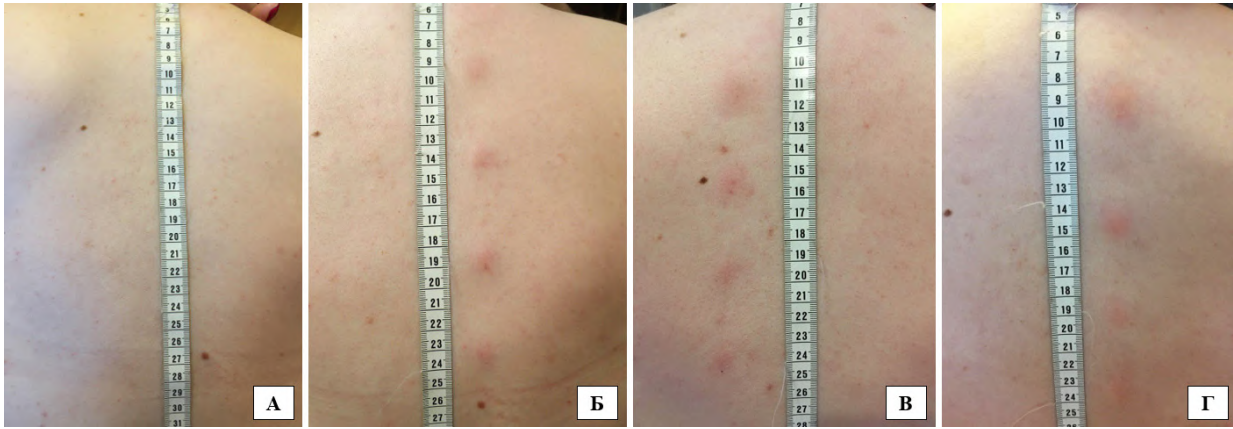


Рис. 1. Пациентка Г., 35 л., синовиальная саркома мягких тканей левого предплечья. Пример динамики реакции ГЗТ, мм (с конверсией) на фоне проведения ДКВ: А — после 1 вакцинации (0 × 0 × 0 × 0); Б — после 2 вакцинация (15 × 15 × 10 × 8); В — после 5 вакцинации (25 × 15 × 10 × 13); Г — после 9 вакцинации (30 × 15 × 17 × 12)
 Fig. 1. Patient G. 35 years old, synovial soft tissue sarcoma of the left forearm. Example of HRT response dynamics, mm (with conversion) against the background of DCV: А — after 1 vaccination (0 × 0 × 0 × 0); Б — after 2 vaccinations (15 × 15 × 10 × 8); В — after 5 vaccinations (25 × 15 × 10 × 13); Г — after 9 vaccinations (30 × 15 × 17 × 12)

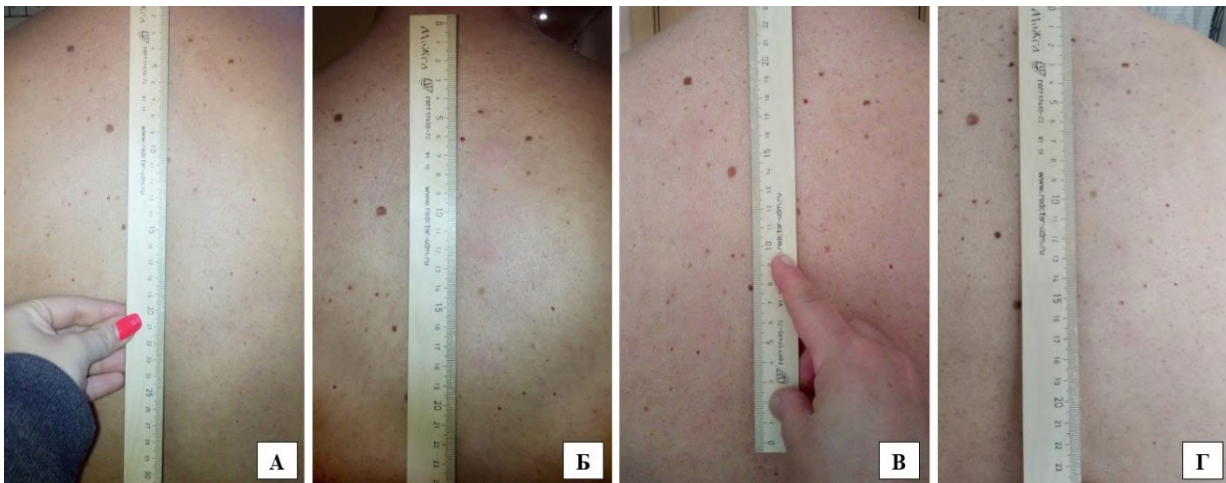


Рис. 2. Пациент З., 52 г., меланома кожи передней брюшной стенки. Пример динамики реакции ГЗТ, мм (без конверсии) на фоне проведения ДКВ: А — после 1 вакцинации (0 × 0 × 0 × 0); Б — после 4 вакцинации (7 × 5 × 5 × 5); В — после 6 вакцинации (7 × 7 × 7 × 5); Г — после 9 вакцинации (5 × 0 × 0 × 0)
 Fig. 2. Patient Z. 52 years old, melanoma of the skin of the anterior abdominal wall. Example of HRT response dynamics, mm (without conversion) against the background of DCV: А — after 1 vaccination (0 × 0 × 0 × 0); Б — after 4 vaccinations (7 × 5 × 5 × 5); В — after 6 vaccinations (7 × 7 × 7 × 5); Г — after 9 vaccinations (5 × 0 × 0 × 0)

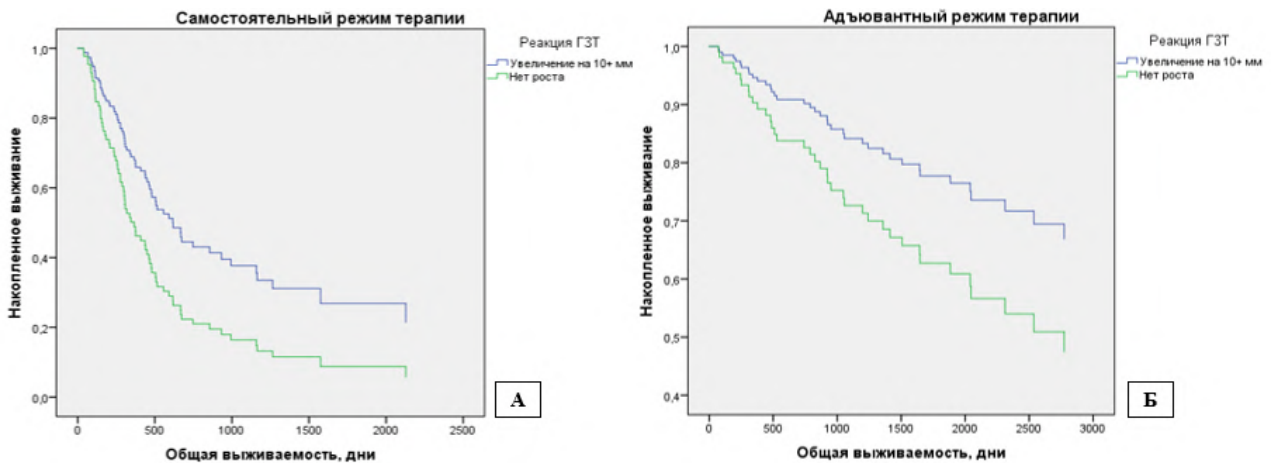


Рис. 3. Взаимосвязь реакции ГЗТ с общей выживаемостью больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном (А) и адъювантном (Б) режиме
 Fig. 3. Relationship between HRT response and overall survival in patients with Mel and SMT who received DKV in an independent (A) and adjuvant (B) regimen

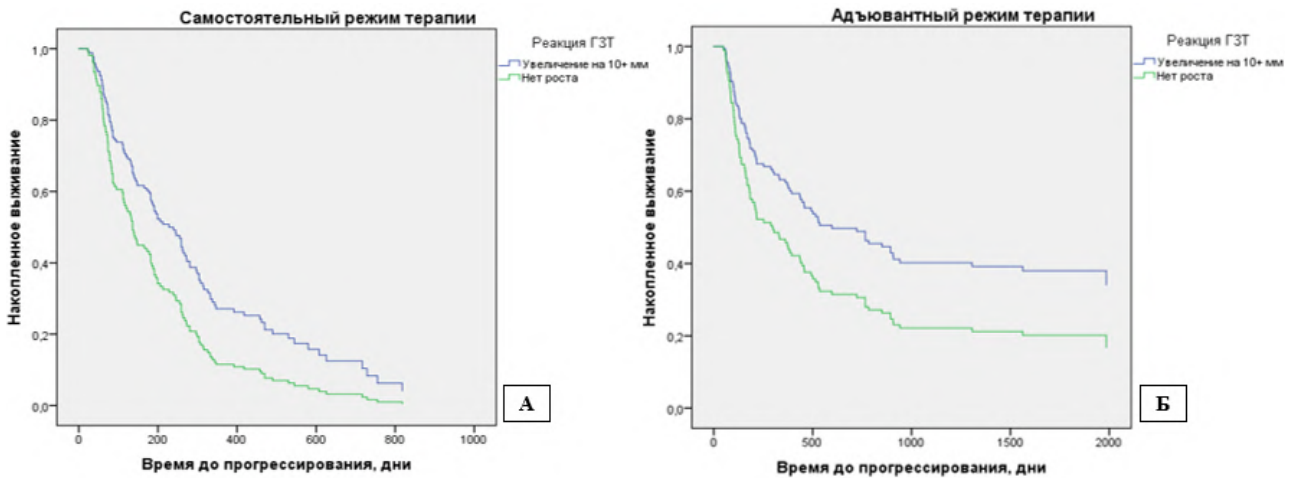


Рис. 4. Взаимосвязь реакции ГЗТ со временем до прогрессирования у больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном (А) и адъювантном (Б) режиме

Fig. 4. Relationship of HRT response with time to progression in patients with Mel and SMT who received DKV in an independent (A) and adjuvant (B) regimen

Так, в многофакторной модели конверсия реакции ГЗТ снижала риск смерти на 46 % ($p = 0,02$), а риск прогрессирования на 39 % ($p = 0,001$) в обоих режимах терапии рис. 4.

Обсуждение

Поскольку основным преимуществом реакции ГЗТ является доступность и простота выполнения, этот метод прочно вошёл в клиническую практику, и было накоплено большое количество данных о его применении для оценки эффективности противоопухолевого иммунного ответа при различных злокачественных новообразованиях (ЗНО).

В обзоре Lapaio и соавт. рассматривается ряд исследований, в которых реакция ГЗТ использовалась в качестве метода иммуномониторинга при вакцинотерапии глиомы [11]. В некоторых из них была показана корреляция между реакцией ГЗТ и общей выживаемостью [12], выживаемостью без прогрессирования [13], увеличением количества инфильтрирующих опухоль CD8⁺ Т-лимфоцитов при рецидиве или уменьшением опухолевых очагов на КТ. При раке поджелудочной железы индукция реакции ГЗТ в ответ на введение противоопухолевой вакцины была ассоциирована с улучшением выживаемости, а также с некоторым объективным клиническим ответом [14]. Из 255 пациентов с раком поджелудочной железы после вакцинотерапии медиана выживаемости была статистически значимо выше у тех, у кого развилась реакция ГЗТ [15]. При раке почки реакция ГЗТ после вакцинации коррелировала с общей выживаемостью. У пациентов с меланомой III стадии после повторной иммунизации противоопухолевой вакциной реакция ГЗТ

была связана с общей выживаемостью [16], а в другом исследовании при этом ЗНО наличие антиген-специфических Т-лимфоцитов в биоптатах кожи в месте проведения теста коррелировало с благоприятным клиническим исходом [17].

Однако в других исследованиях корреляции реакции ГЗТ с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования после иммунотерапии выявлено не было [18, 19]. Полученные противоречивые результаты могут быть связаны с различиями иммуномодулирующих сигналов в микроокружении опухоли и периферических тканях. Также к недостаткам метода относят отсутствие стандартизированной дозы и порога детекции положительного ответа, что способствует вариабельности результатов [11]. Показано, что при вакцинации положительный результат может быть связан с неактивными компонентами вакцины [20].

Так, в связи с низкой специфичностью реакция ГЗТ может рассматриваться в качестве предварительного скрининга противоопухолевого иммунного ответа, результаты которого следует подтверждать данными, полученными с помощью дополнительных иммунологических методов [11].

Нами была проведена оценка вариабельности реакции ГЗТ при применении ДКВ у больных Мел и СМТ и были установлены минимально определяемые различия показателя. Результаты полученных взаимосвязей реакции ГЗТ с показателями клинической эффективности лечения (ВДП, ОВ) возможно использовать в качестве теста клинической оценки иммунологической эффективности терапии ДКВ.

Таким образом, наличие конверсии реакции ГЗТ у пациентов с диагнозами Мел и СМТ,

получавших иммунотерапию ДКВ в разных режимах (адьювантном, самостоятельном), свидетельствует о повышении клинической эффективности как по ОВ, так и по ВДП.

Заключение

Вариабельность измерений реакции ГЗТ составляет 10 мм, а изменение размера реакции в динамике более, чем на 10 мм, расценивается как положительная иммунная реакция на введение ДКВ. Конверсия реакции ГЗТ ассоциирована с увеличением ОВ (ОР = 0,54; $p = 0,02$) и ВДП (ОР = 0,61; $p = 0,001$) у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ. Таким образом, оценка реакции ГЗТ на введение является важным показателем, который требуется определять в процессе лечения и необходимо учитывать при анализе эффективности терапии (ОВ, ВДП) у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено ЛЭК, протокол № 2 от 20.02.2020 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee, Protocol No 2, dated 20 February 2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Нехаева Т.Л. — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;

Савченко П.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, ведение базы данных;

Новик А.В. — сбор материала, статистическая обработка и анализ полученных данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, редактирование статьи;

Ефремова Н.А. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации;

Балдueva И.А. — разработка концепции и дизайна научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Nekhaeva T.L. — developed the study design, collected and analysed the data, drafted the manuscript;

Savchenko P.A. — reviewed the literature on the topic of the article, analysed the data, managed the database;

Novik A.V. — collected the material, performed statistical analysis and data interpretation, managed the database, actively participated in discussions and contributed to data interpretation, drafted the manuscript;

Efremova N.A. — interpreted the results and drafted the manuscript for publication;

Baldueva I.A. — developed the concept and design of the study, analysed the study, revising it critically with important intellectual content.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, which includes proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 252.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. (In Rus)].
2. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(3, Suppl): S347-S351.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.112>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997217>.
3. Балдueva И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnyimi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nehaeva T.L., Protchenko S.A., et al. Dendritic-cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a manual for doctors and students in the system of higher and postgraduate education. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnyimi-opuholyami.pdf>. (In Rus)].

4. Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., et al. Использование систем RECIST 1.1 и irRc для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20>.-URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1136>. [Novik A.V., Yaremenko E.V., Anokhina E.M., et al. RECIST 1.1 and irRc for response assesment in patients with disseminated cutaneous melanoma treated with ipilimumab or dendritic cell vaccine. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20>.-URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1136>. (In Rus)].
5. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. *Фарматека*. 2018; (7(360)): 10-18.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.7.10-18>.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Farmateka*. 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.7.10-18>.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. (In Rus)].
6. Нехаева Т.Л. Оптимизация аутологичных дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; (3): 52-56.-EDN: QYQIUP.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20135660_67874276.pdf. [Nehaeva T.L. Autologous dendritic cell vaccine optimization for therapy of patients with disseminated malignant neoplasms. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; (3): 52-56.-EDN: QYQIUP.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20135660_67874276.pdf. (In Rus)].
7. Biobank and register of patients with agresive tumors for translational and analytical research (REGATA). N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Clinical Trial Record. [Clinicaltrials.gov: National Library of Medicine](https://clinicaltrials.gov/NationalLibraryofMedicine). 2024; NCT05539677.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
8. Patent 2714208 C1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. Клеточный продукт для загрузки и активации дендритных клеток человека. Рос. Фед.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199>. [Patent 2714208 C1. Baldueva I.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., et al. Cellular product for loading and activation of human dendritic cells. Ros. Fed.: Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199>. (In Rus)].
9. Lehnert B. BlandAltmanLeh: Plots (slightly extended) bland-altman plots. Ed 0.3.1. CRAN: Contributed Packages. *The R Foundation*. 2015.-DOI: <https://doi.org/10.32614/cran.package.blandaltmanleh>.-URL: <https://CRAN.R-project.org/package=BlandAltmanLeh>.
10. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* (Oxford, England: 1990). 2009; 45(2): 228-247.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
11. Lamano J.B., Ampie L., Choy W., et al. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: current status and future perspectives. *J Neurooncol*. 2016; 127(1): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2018-4>.-URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-015-2018-4.pdf>.
12. Mortezaee K. Myeloid-derived suppressor cells in cancer immunotherapy-clinical perspectives. *Life Sci*. 2021; 277: 119627.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119627>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320521006135?via%3Dihub>.
13. Ishikawa E., Muragaki Y., Yamamoto T., et al. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014; 121(3): 543-553.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.5.Jns132392>.-URL: <https://thejns.org/abstract/journals/j-neurosurg/121/3/article-p543.xml>.
14. Rangelova E., Kaipe H. Immunotherapy in pancreatic cancer-an emerging role: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2022; 11(1): 4.-DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-21-174>.-URL: <https://cco.amegroups.org/article/view/90353/html>.
15. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., et al. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(1): 133-138.-DOI: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.133>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855819/>.
16. Lotem M., Merims S., Frank S., et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 8121985.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8121985>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27294163>.
17. de Vries I.J., Bensen M.R., Lesterhuis W.J., et al. Immunomonitoring tumor-specific T cells in delayed-type hypersensitivity skin biopsies after dendritic cell vaccination correlates with clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5779-5787.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.478>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110035/>.
18. Ardon H., Van Gool S., Lopes I.S., et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. *J Neurooncol*. 2010; 99(2): 261-272.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0131-y>.-URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-010-0131-y.pdf>.
19. Fadul C.E., Fisher J.L., Hampton T.H., et al. Immune response in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccination after radiation chemotherapy. *J Immunother*. 2011; 34(4): 382-389.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318215e300>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499132/>.
20. Marriott M., Post B., Chablani L. A comparison of cancer vaccine adjuvants in clinical trials. *Cancer Treat Res Commun*. 2023; 34: 100667.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100667>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36516613>.

Поступила в редакцию / Received / 26.06.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.07.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatiana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN: 5366-8969.

Полина Алексеевна Савченко / Polina A. Savchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1552-7684>, SPIN: 7989-1753.

Алексей Викторович Новик / Aleksey V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, SPIN: 4549-7885.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, SPIN: 7352-9350.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN: 7512-8789.



© С.С. Скляр¹, А.Ю. Улитин^{1,2,3}, М.В. Мацко^{4,5}, Е.Ю. Зорина⁶,
А.М. Конова⁶, А.К. Бакнина², В.Е. Олюшин¹

Клеточные маркеры воспаления – новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой

¹Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт медицинского образования – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sofya S. Sklyar¹, Alexey Yu. Ulitin^{1,2,3}, Marina V. Matsko^{4,5}, Ekaterina Yu. Zorina⁶,
Alexandra M. Konova⁶, Alice K. Baknina², Victor E. Olyushin¹

Cellular Inflammatory Markers are New Prognostic Factors for Patients with Glioblastoma

¹Polenov Russian Neurosurgical Institute - the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, the Russian Federation

²Institute of Medical Education - the branch of Almazov NMRC, St. Petersburg, the Russian Federation

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

⁴Napalkov State Budgetary Healthcare Institution Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), St. Petersburg, the Russian Federation

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

⁶Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Сегодня изучение онкологической патологии вышло за пределы опухолевой клетки. В современной медицинской литературе растет число публикаций, подчеркивающих значение иммунной системы и воспаления в течение и прогнозе онкологических заболеваний. Прогностическая роль показателей системного клеточного воспаления при глиобластомах до конца не определена.

Цель. Изучение прогностического значения клеточных маркеров воспаления для пациентов с глиобластомой.

Материал и методы. В исследование было включено 89 пациентов с первичной глиобластомой супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет. В каждом случае оценивались уровень нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, клеточных маркеров воспаления (NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), LMR (отношение лимфоцитов к моноцитам), PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам)) в периферической крови до операции, учитывалось проведение симптоматического лечения ГКС (глюкокортикостероиды). Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Все пациенты после проведения нейрохирургического этапа лечения получали стандартное противоопухолевое ле-

Introduction. The study of oncological pathology has now moved beyond the tumor cell. An increasing number of publications in the modern literature highlight the importance of the immune system and inflammation in the prognosis of oncological diseases. The prognostic role of indicators of systemic inflammatory cellular in glioblastoma has not been fully determined.

Aim. To investigate the prognostic value of cellular markers of inflammation in patients with glioblastoma.

Material and methods. The trial included 89 patients with primary supratentorial glioblastoma aged over 18 years. In each case, the levels of neutrophils, lymphocytes, monocytes and cellular markers of inflammation (NLR (neutrophils/lymphocytes ratio), LMR (lymphocytes/monocytes ratio), PLR (platelets/lymphocytes ratio)) were assessed in peripheral blood before surgery, taking into account symptomatic treatment with glucocorticosteroids. The histological diagnosis was made according to the 2021 WHO classification of CNS tumors. After neurosurgery, all patients received standard anti-tumour treatment (radiotherapy, chemotherapy with temozolomide). Of the 89 patients enrolled, 45 (50 %) had progressed for the first time. The remaining 44 (50 %)

чение (лучевая терапия, химиотерапия темозоломидом). Из 89 пациентов у 45 (50 %) развился первое прогрессирующее заболевание. Остальные 44 (50 %) пациента находятся в безрецидивном периоде и получают 1-ую линию лечения.

Результаты. У пациентов, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено значимое увеличение абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,0001$), моноцитов ($p = 0,014$), а также NLR ($p < 0,0001$), по сравнению с пациентами без гормональной терапии. При этом назначение ГКС не влияло на уровень лимфоцитов, тромбоцитов, LMR и PLR. Медиана первого безрецидивного периода (БРП) со статистической значимостью была выше у пациентов с уровнем нейтрофилов менее $5,9$ на $10^9/L$ ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.), тромбоцитов менее 250 на $10^9/L$ ($p = 0,018$; $20,5$ vs 17 нед.), при NLR 3 и менее ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.), LMR более 4 ($p = 0,002$; $31,5$ vs 16 нед.) и PLR менее 150 ($p = 0,0001$; $23,5$ vs 14 нед.).

Выводы. Согласно полученным результатам, низкий LMR, высокий PLR и высокий NLR являются маркерами прогноза раннего рецидива заболевания. Учитывая, что уровни нейтрофилов и NLR напрямую коррелировали с назначением пациентам глюкокортикостероидов, использовать данные показатели для оценки прогноза заболевания не рекомендуется.

Ключевые слова: глиобластома; иммуноонкология; воспаление; LMR; PLR

Для цитирования: Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Олюшин В.Е. Клеточные маркеры воспаления — новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1086-1095.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1086-1095

✉ Контакты: Скляр Софья Сергеевна, s.sklyar2017@yandex.ru

Глиобластома является опухолью, привлекающей пристальное внимание ученых и клиницистов по ряду причин. Во-первых, данное новообразование занимает одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости среди всех внутримозговых опухолей ЦНС (Центральной Нервной Системы) [1–3]. Во-вторых, несмотря на совершенствование нейрохирургической техники, разработке новых радиотерапевтических подходов и внедрение комбинированного системного противоопухолевого лечения показатели выживаемости у пациентов с глиобластомами до сих остаются весьма невысокими [4–7]. И лишь у части больных удается увеличить общую продолжительность жизни свыше трех лет [5, 7].

На сегодняшний день выполнено огромное количество исследований по оценке молекулярно-генетических особенностей и морфологических характеристик глиобластомы, по результатам которых установлены наиболее значимые для диагностики и прогноза заболевания мутации в геноме, определены альтерации, определяющие эффективность лечения [2, 5, 7]. Однако представление о функционировании иммунной системы у пациентов с глиобластомой и ее значение в течение заболевания весьма ограничено.

Многочисленные исследования подтвердили роль воспалительных реакций в пролиферации, миграции опухолевых клеток и их резистент-

ности к проводимому специфическому лечению [8–12]. Воспаление опосредуется иммунной системой и сопровождается изменением уровня циркулирующих клеточных маркеров воспаления — нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В настоящее время уже изучено и установлено прогностическое значение данных маркеров и их соотношения при солидных опухолях, включая рак легких, рак шейки матки, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак пищевода, рак молочной железы и др. [11, 13–16].

Results. Patients receiving dexamethasone therapy showed a significant increase in the absolute number of neutrophils ($p < 0.0001$), monocytes ($p = 0.014$) and NLR ($p < 0.0001$) compared to patients not receiving hormone therapy. At the same time, the use of dexamethasone did not affect the levels of lymphocytes, platelets, LMR and PLR. The median first relapse-free period was statistically higher in patients with neutrophil counts below 5.9 per $10^9/L$ ($p = 0.017$; 28 vs 16 weeks), platelet counts below 250 per $10^9/L$ ($p = 0.018$; 20.5 vs 17 weeks), LMR greater than 4 ($p = 0.002$; 31.5 vs 16 weeks), PLR less than 150 ($p = 0.0001$; 23.5 vs 14 weeks) and NLR less than 3 ($p = 0.017$; 28 vs 14 weeks).

Conclusion. According to the results obtained, low LMR and high PLR are markers for the prognosis of early disease recurrence. Given that neutrophil and NLR levels were directly correlated with the administration of glucocorticosteroids to patients, it is not recommended that these indicators be used reliably to assess disease prognosis.

Keywords: glioblastoma; immunooncology; inflammation; LMR; PLR

For Citation: Sofya S. Sklyar, Alexey Yu. Ulitin, Marina V. Matsko, Ekaterina Yu. Zorina, Alexandra M. Konova, Alice K. Baknina, Victor E. Olyushin. Cellular Inflammatory markers are new prognostic factors for patients with glioblastoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1086-1095. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1086-1095

ности к проводимому специфическому лечению [8–12]. Воспаление опосредуется иммунной системой и сопровождается изменением уровня циркулирующих клеточных маркеров воспаления — нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов. В настоящее время уже изучено и установлено прогностическое значение данных маркеров и их соотношения при солидных опухолях, включая рак легких, рак шейки матки, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак пищевода, рак молочной железы и др. [11, 13–16]. Методы исследования данных маркеров воспаления являются экономичными, легко и широкодоступными в рамках обычного обследования пациентов.

Уже проведено некоторое количество исследований по оценке роли клеточных маркеров воспаления в прогнозе и патогенезе глиом. В целом результаты оказались весьма противоречивыми. В одних работах авторы утверждают, что NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам) и PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам) являются прогностическими маркерами, в других — данный факт не подтверждается [17–20]. Следует отметить, что в ряде исследований не проводилось разделение по гистологическим диагнозам. Также не учитывался фармакологический эффект на иммунную систему

ГКС (глюкокортикостероиды), очень часто назначаемых для уменьшения перитуморозного отека при опухолях ЦНС. С учетом этих данных, нами проведено собственное исследование с оценкой прогностического значения наиболее распространенных маркеров клеточного воспаления (NLR, LMR (отношение лимфоцитов к моноцитам), PLR) для пациентов с глиобластомой и определение их уровня в зависимости от назначения ГКС.

Материалы и методы

В исследование было включено 89 пациентов в возрасте старше 18 лет с первичной глиобластомой супратенториальной локализации, которые проходили лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Каждый пациент подписал согласие на участие в данном исследовании. В каждом случае оценивались уровень клеточных маркеров воспаления в периферической крови до операции, проведение симптоматического лечения глюкокортикостероидами, особенности анамнеза заболевания. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в данном исследовании.

Всем пациентам на момент поступления в стационар минимум за 3 дня до операции брались образцы венозной крови в утренние часы. Клинический анализ крови с развернутой лей-

коцитарной формулой выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XN-550 с использованием реактивов и контрольных материалов Sysmex (Япония). Индексы воспаления NLR, LMR, PLR рассчитывались как отношение нейтрофилов к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам и тромбоцитов к лимфоцитам соответственно.

После установления клинического диагноза «глиобластома» выполнялось хирургическое лечение с максимально-безопасной резекцией новообразования с последующим обязательным проведением морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов опухоли. При иммуногистохимическом исследовании использовались антитела: GFAP (poly, DakoCytomation), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), а при проведении дифференциальной диагностики — Syn (27G12, DakoCytomation), NB (NB84A, Leica). Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г. Согласно стандартам лечения, утвержденным Министерством здравоохранения РФ, после проведения хирургического этапа лече-

Таблица 1. Характеристики пациентов с глиобластомой
Table 1. Characteristics of glioblastoma patients

| Характеристики | | Показатель |
|---|-----------------------|-----------------------|
| Общее количество пациентов | | 89 |
| Пол | Мужчины | 50 (56 %) |
| | Женщины | 39 (44 %) |
| Возраст на момент постановки диагноза | | 61,5 |
| Симптоматическое лечение ГКС до этапа забора крови | да | 66 (67 %) |
| | нет | 32 (33 %) |
| Показатели крови на момент поступления | Нейтрофилы в $10^9/L$ | 7,44 (1,85–24,00) |
| | Тромбоциты в $10^9/L$ | 248 (117–487) |
| | Лимфоциты в $10^9/L$ | 2,07 (0,66–4,82) |
| | NLR | 2,9 (0,62–34,25) |
| | LMR | 3,3 (0,53–8,48) |
| | PLR | 120,11 (32,05–368,94) |
| Функциональный статус по шкале Карновского после операции (баллы) | ≤ 60 | 0 (0 %) |
| | 70–80 | 56 (63 %) |
| | 90–100 | 33(37 %) |
| Количество пациентов, достигших первого рецидива | | 45 |
| Лучевая терапия | с темозоломидом | 39 |
| | без темозоломида | 6 |
| Химиотерапия темозоломидом | 2–5 циклов | 10 |
| | 6–18 циклов | 35 |

ния все пациенты получали лучевую терапию и химиотерапию препаратом темозоломид (от 2 до 18 циклов). Каждые 2 цикла химиотерапии проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением для оценки эффективности лечения по критериям RANO. Из 89 пациентов 45 (50 %) достигли рецидива заболевания. Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка полученных клинических результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 10).

Частотные характеристики качественных показателей проводились с помощью непараметрических методов хи-квадрат, точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров осуществлялось с применением критериев Манна – Уитни, Вальда и медианного хи-квадрата.

Оценка влияния на длительность ВДП (выживаемость до прогрессирования) маркеров вос-

паления осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox’s F-test и Gehan’s Wilcoxon test). Согласно руководству, к модулю выбиралось большее значение «р» из результатов 2 тестов. Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана – Майера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Во всей когорте у 22 (25 %) пациентов регистрировалось снижение уровня лимфоцитов ниже $1,5$ на $10^9/л$. Из 89 пациентов 66 (67 %) на дооперационном этапе получали терапию глюкокортикостероидами (дексаметазон). Проанализировано влияние данной симптоматической терапии на уровни нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и маркеров клеточного воспаления в периферической крови у всех

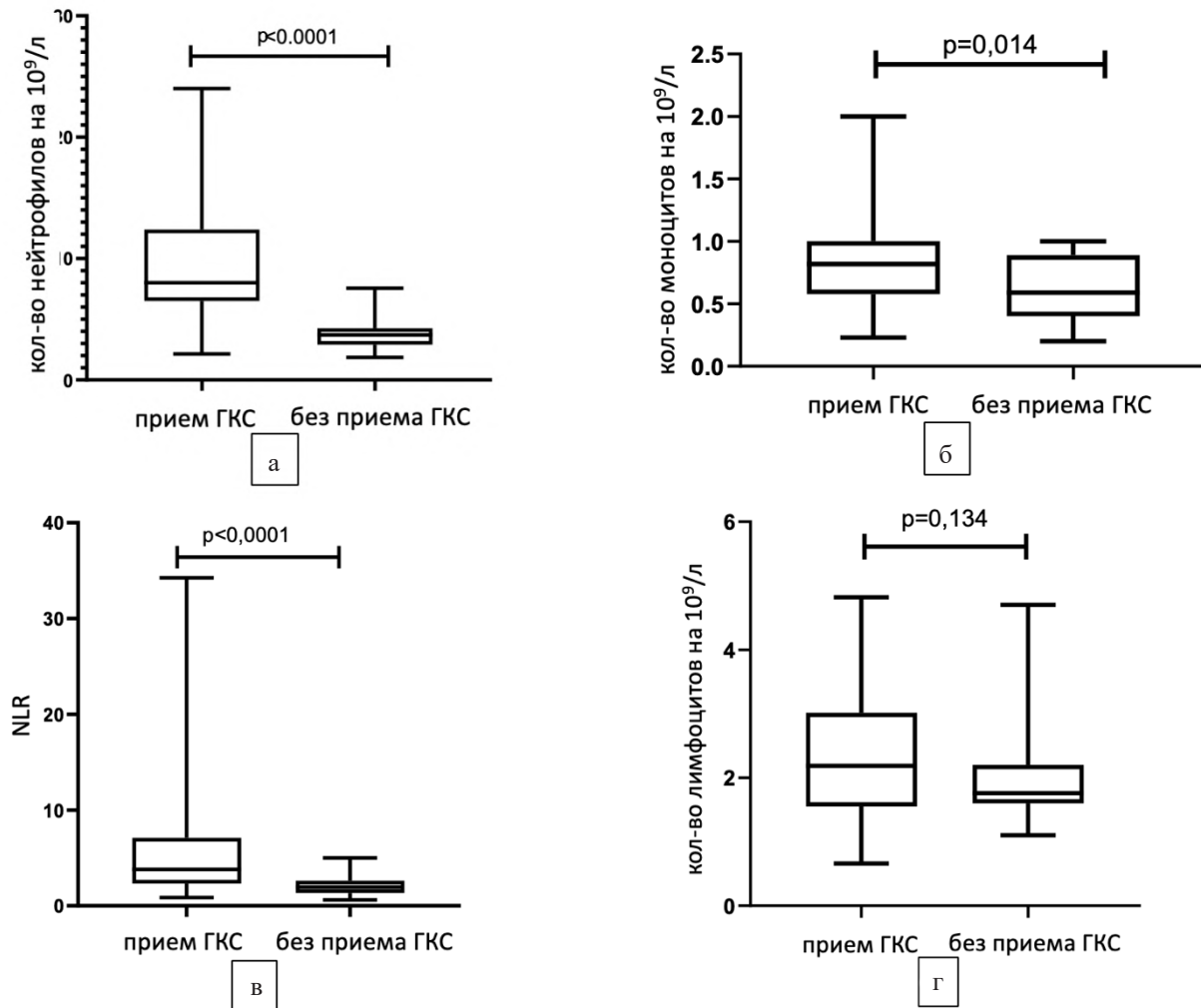


Рис. 1. Уровень некоторых клеточных маркеров в периферической крови в зависимости от назначения ГКС у 89 пациентов: а — абсолютное количество нейтрофилов ($p < 0,0001$); б — абсолютное количество моноцитов ($p = 0,014$); в — NLR ($p < 0,0001$); г — абсолютное количество лимфоцитов ($p = 0,134$)

Fig. 1. Levels of some cellular markers in peripheral blood as a function of dexamethasone administration in 89 patients: а — absolute number of neutrophils ($p < 0.0001$); б — absolute number of monocytes ($p = 0.014$); в — NLR ($p < 0.0001$); г — absolute number of lymphocytes ($p = 0.134$)

89 пациентов. В результате подгруппового анализа у пациентов, получавших терапию дексаметазоном, обнаружено статистически значимое увеличение абсолютного количества нейтрофилов ($p < 0,0001$), моноцитов ($p = 0,014$), а также NLR ($p < 0,0001$), по сравнению с пациентами без гормональной терапии. Абсолютный уровень лимфоцитов, тромбоцитов, LMR и PLR значимо не отличались в группах в зависимости от терапии дексаметазоном ($p > 0,05$) (рис. 1).

У всех пациентов проводилась оценка медианы первого безрецидивного периода. Согласно полученным результатам, показатели ВДП были выше у пациентов с уровнем нейтрофилов менее $5,9$ на $10^9/L$ на 12 нед. ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.) и числом тромбоцитов менее 250 на $10^9/L$ на 4 нед. ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.) (рис. 2).

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого ВДП ($p > 0,05$).

Была проведена оценка прогностической роли маркеров воспаления NLR, LMR и PLR. Разделение на низкие и высокие уровни этих показателей основывалось на данных научной литературы и определялось поисково-эмпирическим путем. Пороговое значение для NLR составило 3, LMR – 4, PLR – 150. Согласно полученным результатам, медиана первого БРП оказалась статистически значимостью выше при NLR менее 3 ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.), LMR более 4 ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед.) и PLR менее 150 ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.) (рис. 3).

Обсуждение

Большое число научных исследований в последние годы указывают на роль воспаления, опосредованное иммунной системой, в развитии и прогрессировании онкологической патологии [8–11]. В настоящее время ведется активное изучение особенностей функционирования иммунной системы у пациентов с опухолями ЦНС, в частности, глиобластоме. Уже установлено, что злокачественные астроцитомы способны экспрессировать хемокины для привлечения клеток иммунной системы в свое микроокружение с дальнейшим перепрограммированием их в иммуносупрессивные клетки, способствующие росту, инвазии опухоли и резистентности к специфической терапии [21, 22]. Изучение же клеточного звена иммунного ответа в периферической крови и его роли в прогнозе и прогрессировании глиобластом началось относительно недавно.

В настоящее время выделяют несколько значимых клеточных маркеров воспаления, и наиболее широко изучаемым при различных онко-

логических процессах является NLR. Данный показатель ассоциируется как с неспецифическим иммунным ответом (за счет нейтрофилов), так и с адаптивным, активное участие в котором принимают лимфоциты. Установлено, что уровень NLR у пациентов с метастатическим НМРЛ, раком мочевого пузыря, злокачественными новообразованиями слизистой полости рта и уротелиальным раком обратно пропорционален продолжительности жизни больных [8–10]. Уже проведены исследования по изучению прогностической роли данного биомаркера при глиомах [19, 20]. В ряде работ авторы указывают на обратную корреляцию уровня NLR с показателями выживаемости, в других исследованиях эта связь не регистрируется [18–20]. Некоторые ученые выдвигают NLR на роль нового диагностического биомаркера глиобластом [23]. Однако в представленных работах не указывается прием пациентами глюкокортикостероидов, которые часто назначаются при глиобластоме и являются фактором, повышающим уровень нейтрофилов в периферической крови больного. По нашим данным, риск развития раннего рецидива оказался выше у пациентов с уровнем NLR 3 и более ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.). При этом увеличение числа нейтрофилов в периферической крови и NLR были ассоциированы с назначением ГКС ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$).

Показатель LMR рассчитывается путем деления абсолютного количества лимфоцитов на абсолютное значение моноцитов. В общей онкологии уже определено, что повышение LMR сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов [8–10, 24]. Снижение уровня LMR может быть связано с низким показателем главных эффекторов адаптивного иммунного ответа, лимфоцитов, и/или повышением количества моноцитов, играющих двоякую роль. Установлен факт, что лимфоциты способствуют активации противоопухолевого иммунного ответа, подавляя рост и пролиферацию клеток новообразований [11, 22]. Клиницистами-онкологами лимфопения признана крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Согласно данным медицинской научной литературы, что подтвердилось и в нашем исследовании, примерно у 25 % пациентов с глиобластомами на этапе до проведения какого-либо специфического лечения регистрируется снижение уровня лимфоцитов в крови [22, 25]. Одной из потенциальных причин снижения лимфоцитов является назначение пациентам ГКС [25]. По нашим данным, не выявлено корреляционной связи между назначением дексаметазона и уровнем лимфоцитов в крови. Благодаря проведенным фундаментальным исследованиям установлена еще одна причина снижения количества этих клеток [21, 22]. При внутримозго-

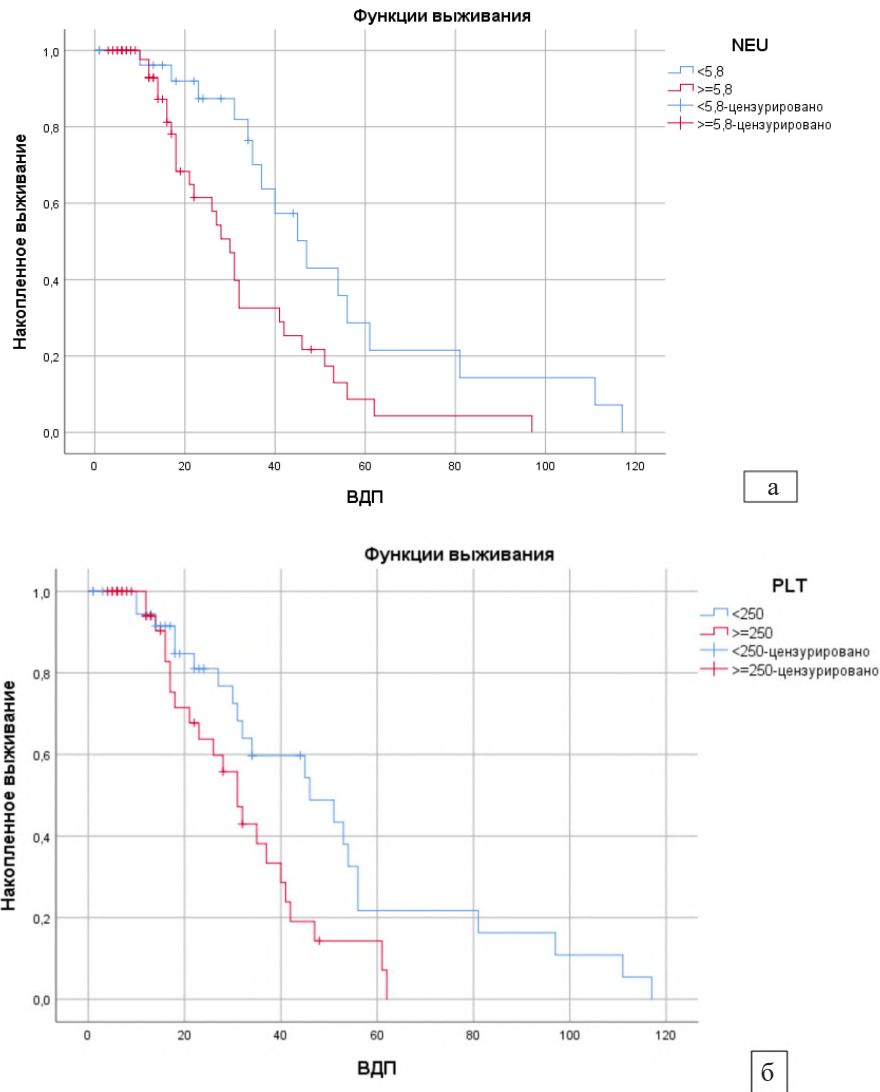


Рис. 2. Первое время до прогрессирования в зависимости: а — от уровня нейтрофилов в периферической крови ($p = 0,017$; 28 vs 16 нед.); б — от числа тромбоцитов в периферической крови ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.)
 Fig. 2. The time from onset to progression was dependent on а — the peripheral blood neutrophil count ($p = 0,017$; 28 vs 16 weeks); б — the peripheral blood platelet count ($p = 0,018$; 20.5 vs 17 weeks)

вых опухолях, в частности, при глиобластомах, эффекторные лимфоциты секвестрируются в костном мозге, что приводит к уменьшению их количества в периферическом кровотоке. Однако механизм, посредством которого клетки эффекторной иммунной системы «запираются» в костном мозге, до сих пор не известен. Нами не установлено ассоциации уровня лимфоцитов с медианой первого БРП.

В иммуноонкологии моноциты представляются крайне интересным объектом изучения. Данные клетки после дифференцировки могут выполнять как защитную функцию, уничтожая патологические клетки, так и рекрутироваться в опухоль-ассоциированные макрофаги, способствуя онкогенезу и создавая иммуносупрессивную среду [21, 26]. Большое число исследований направлено на разработку методик инактивации

макрофагов. Прогностическое значение уровня моноцитов в крови до конца не изучено. В нашем исследовании абсолютное значение этих клеток в периферической крови не коррелировало с показателями выживаемости.

Несмотря на то, что по результатам нашей работы не было выявлено статистически значимой связи уровня лимфоцитов и моноцитов в периферической крови с показателями первого БРП у больных с глиобластомой, LMR продемонстрировал свою прогностическую роль. Выживаемость была выше в группе пациентов с уровнем LMR более 4 ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед). Подтверждение полученных результатов мы нашли в ряде других научных работ [18, 24]. Однако в представленных исследованиях включены пациенты с глиомами различной гистологической структуры.

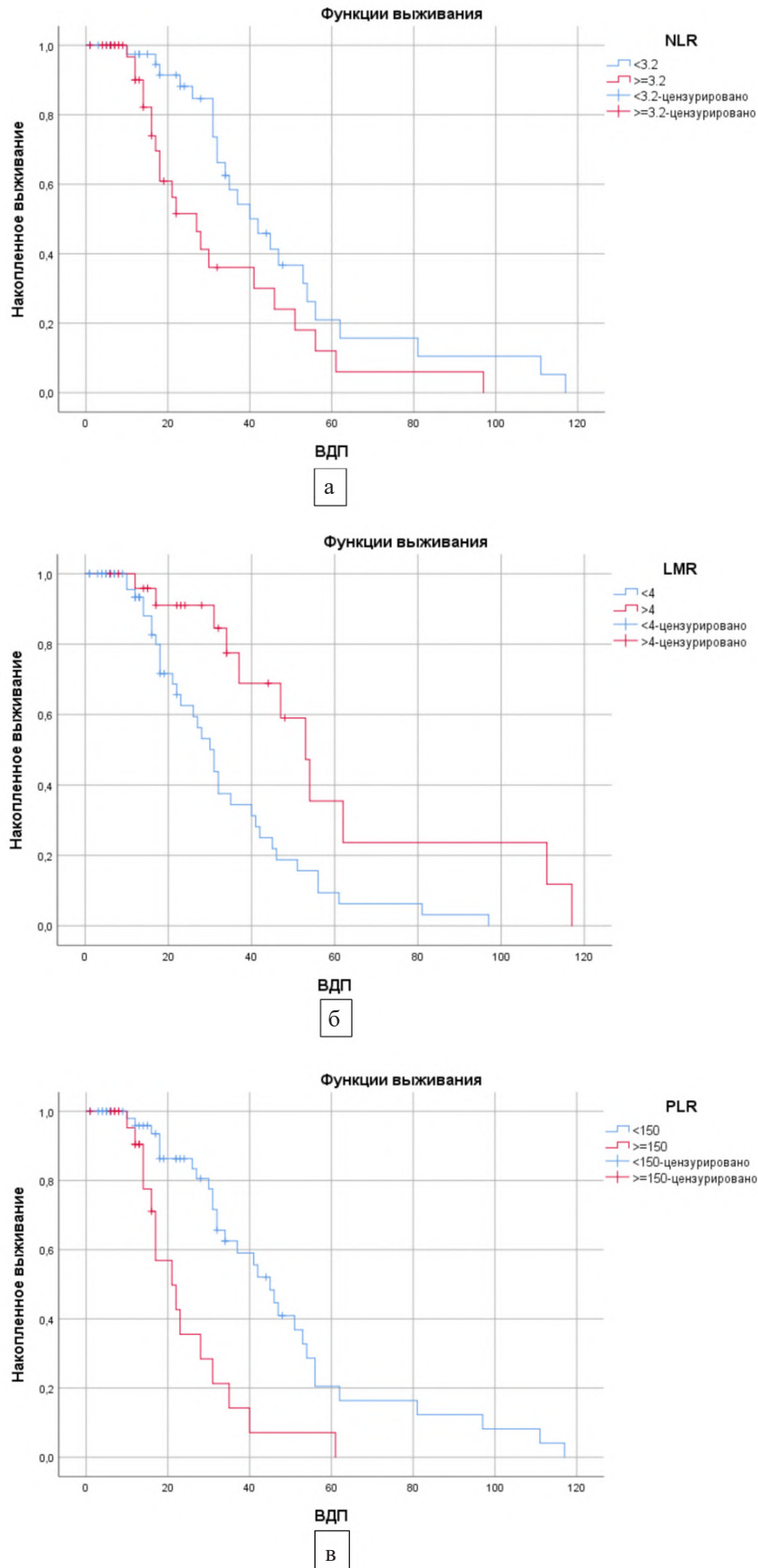


Рис. 3. Первая выживаемость до прогрессирования в зависимости от: а — NLR ($p = 0,017$; 28 vs 14 нед.); б — LMR ($p = 0,002$; 31,5 vs 16 нед.); в — PLR ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.).
 Fig. 3. The first time to progression period depending on: а — NLR ($p = 0.017$; 28 vs 14 нед.); б — LMR ($p = 0.002$; 31.5 vs 16 нед.); в — PLR ($p = 0.0001$; 23.5 vs 14 нед.).

В общей онкологии тромбоцитоз является давно известным фактором неблагоприятного прогноза [10–13]. Однако в последнее время его рассматривают в контексте с другими клеточными маркерами системного воспаления. PLR — маркер воспаления, уже доказавший свое диагностическое и прогностическое значение при таких онкологических патологиях, как НМРЛ, злокачественные новообразования слюнных и околоушных желез, плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, уротелиальный рак и др. [8–11]. По нашим данным со статистической значимостью у пациентов с уровнем PLR 150 и менее до операции показатели безрецидивной выживаемости были выше ($p = 0,0001$; 23,5 vs 14 нед.). Полученные нами результаты указывают, что высокий уровень тромбоцитов в периферической крови ассоциирован с риском раннего рецидива ($p = 0,018$; 20,5 vs 17 нед.).

Сложное взаимодействие между опухолевыми клетками, воспалительными цитокинами и клеточным звеном иммунной системы регулируют рост опухоли и прогрессирование заболевания. Согласно проведенным исследованиям и полученным нами результатам, такие системные клеточные маркеры воспаления, как LMR и PLR, можно использовать для прогноза раннего рецидива у пациентов с глиобластомами. Следует отметить широкую доступность данных показателей, быстроту выполнения анализа и независимость от назначения ГКС. В оценке прогноза первого БРП у пациентов с глиобластомами учитывать уровень NLR не рекомендуется. По нашим результатам, подтверждение этому есть и в медицинской литературе, повышение данного показателя напрямую коррелирует с назначением ГКС, которые так часто используются для снятия перифокального отека при опухолях ЦНС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека (2013 г.). Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Российского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» № 1 от 22.01.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the Polenov Neurosurgical Institute, Protocol No. 1, dated 22.01.2024. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Скляр С.С. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., — редактирование рукописи, концепция;

Коновая А.М. — подготовка рукописи, редактирование;

Бакнина А.К. — набор клинического материала;

Олюшин В.Е. — редактирование рукописи, концепция.

Authors' contributions

Authors declare that their authorship conforms to the ICMJE international criteria.

Skyar S.S. — suggested the idea for publication, processed the material, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Ulitin A.Yu., Matsko M.V., Zorina E.Yu. — conceptualized and edited the manuscript;

Konova A.M. — prepared and edited the manuscript;

Baknina A.K. — processed the material;

Olyushin V.E. — conceptualized and edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2016-2020. *Neuro-Oncology*. 2023; 25(S4): iv1-iv99.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022; 17(2): 88-100.-DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202>. [Matsko M.V., Matsko E.D. Neurooncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2022; 17(2): 88-100.-DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.202>. (In Rus)].
- Olyushin V.E., Kukanov K.K., Nechaeva A.S., et al. Photodynamic therapy in neurooncology, *Biomedical Photonics*. 2023; 12(3): 25-35.-DOI: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2023-12-3-25-35>.
- Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М., et al. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно вы-

- сокой продолжительностью жизни. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(3): 35-44.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44>. [Matsko M.V., Matsko D.E., Volkov N.M., et al. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(3): 34-44.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44>. (In Rus)].
6. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., et al. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024; 124(6): 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>. [Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024; 124(6): 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>. (In Rus)].
 7. Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю., et al. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(3): 5-17.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17>. [Matsko M.V., Sklyar S.S., Ulitin A.Yu., et al. Changes in the MGMT gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and MGMT expression on survival of patients. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(3): 5-17.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17>. (In Rus)].
 8. Zheng J., Peng L., Zhang S., et al. Preoperative systemic immune-inflammation index as a prognostic indicator for patients with urothelial carcinoma. *Front Immunol*. 2023; 14: 1275033.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275033>.
 9. Mandaliya H., Jones M., Oldmeadow C., et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(6): 886-894.-DOI: <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.16>.
 10. Новик А.В., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой. *Фарматека*. 2021; 7: 118-126.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.118-126>. [Novik A.V., Danilova A.B., Nekhaeva T.L., et al. Assessment of the dynamics of immunological parameters at the beginning of the therapy as prognostic and predictive factors in patients with melanoma. *Pharmateca*. 2021; 7: 118-126.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.118-126>. (In Rus)].
 11. Mantovani A., Allavena P., Sica A., et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436-44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
 12. Certo M., Tsai C.H., Pucino V., et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(3): 151-61.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0406-2>.
 13. Hu C., Bai Y., Li J., et al. Prognostic value of systemic inflammatory factors NLR, LMR, PLR and LDH in penile cancer. *BMC Urol*. 2020; 20 (1): 57.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00628-z>.
 14. Trinh H., Dzul S.P., Hyder J., et al. Prognostic value of changes in neutrophil-to-Lymphocyte ratio (Nlr), platelet-to-Lymphocyte ratio (Plr) and lymphocyte-to-Monocyte ratio (Lmr) for patients with cervical cancer undergoing definitive chemoradiotherapy (Dcrt). *Clinica chimica acta. Int J Clin Chem*. 2020; 510: 711-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.008>.
 15. Yamamoto T., Kawada K., Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (15): 8002.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22158002>.
 16. Олюшина Е.М., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., et al. Предиктивные маркеры иммунотерапии в раке шейки матки. *Архив патологии*. 2023; 85(5): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>. [Oliushina E.M., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., et al. Predictive markers of immunotherapy in cervical cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023; 85(5): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>. (In Rus)].
 17. Wang P.F. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. *Oncotarget*. 2017; 8: 50117-50123.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15235>.
 18. Diaz R., Westhuyzen J., Dwyer P., et al. Prognostic value of pre-treatment systemic inflammatory markers in glioblastoma multiforme patients. *J Radiat Oncol*. 2018; 7: 121-122.
 19. Yersal O., Odabasi E., Ozdemir O., et al. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with glioblastoma. *Mol Clin Oncol*. 2018; 9: 453-458.-DOI: <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1695>.
 20. Wang D., Kang K., Hai J. Prognostic significance of preoperative systemic cellular inflammatory markers in gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2020; 13: 179-188.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12700>.
 21. Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., et al. Иммунный ответ на первичную глиобластому. *Педиатр*. 2022; 13(2): 49-60.-DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>. [Sklyar S.S., Trashkov A.P., Matsko M.V., et al. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician*. 2022; 13(2): 49-60.-DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>. (In Rus)].
 22. Скляр С.С., Ситовская Д.А., Миролюбова Ю.В., et al. Дисфункция иммунной системы у пациентов с глиобластомой. Обзор литературы. Клинические наблюдения. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2023; 15(4): 2000208.-DOI: https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_4_200. [Sklyar S.S., Sitovskaya D.A., Mirolyubova Yu.V., et al. Immune system dysfunction in patients with glioblastoma. Literature review. Clinical cases. *Russian Neurosurgical Journal Named After Professor Polenov*. 2023; 15(4): 200-208.-DOI: https://doi.org/10.56618/2071-2693_2023_15_4_200. (In Rus)].
 23. Sharma G., Jain S.K., Sinha V.D. Peripheral inflammatory blood markers in diagnosis of glioma and IDH status. *J Neurosci Rural Pract*. 2021; 12: 88-94.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721166>.
 24. Wang Y., Xu C., Zhang Z. Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with glioma: a meta-analysis. *BMC Medicine*. 2023; 21: 486.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03199-6>.
 25. Kim W.J., Dho Y., Ock C., et al. Clinical observation of lymphopenia in patients with newly diagnosed glioblasto-

ма. *J Neurooncol.* 2019; 143(2): 321-328.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03167-2>.

26. Kim H.J., Park J.H., Kim H.C., et al. Blood monocyte-derived CD169⁺ macrophages contribute to antitumor immunity against glioblastoma. *Nature Communications.*

2022; 13: 6211.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34001-5>.

Поступила в редакцию / Received / 20.07.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.08.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Софья Сергеевна Скляр / Sofia S. Sklyar / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3284-9688>, SPIN: 4679-3548.

Алексей Юрьевич Улитин / Alexey Yu. Ulitin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-4917>.

Марина Витальевна Мацко / Marina V. Matsko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-0943>, SPIN: 2014-2268.

Екатерина Юрьевна Зорина / Ekaterina Yu. Zorina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5928-9625>, SPIN: 3132-7676.

Александра Михайловна Конова / Alexandra M. Konova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7104-8447>.

Алиса Константиновна Бакнина / Alice K. Baknina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4034-4517>.

Виктор Емельянович Олюшин / Victor E. Olyushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>.





© М.В. Носова¹, И.А. Покатаев¹, О.А. Стативко¹, Д.Л. Строяковский², Л.Г. Жукова³, К.Н. Лисицына¹, Р.С. Сыдыкова¹, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, М.А. Лядова¹, Т.Б. Стрельникова², Э.Р. Сабитов¹, С.А. Пармс¹, С.А. Кравцов¹, Е.В. Царева¹, А.Н. Федорова¹, М.М. Долов⁴, А.Х. Тедеева⁴, П.С. Феоктистова³, Г.Р. Ализаде³, В.Н. Галкин¹

Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местно-распространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
⁴Московский Международный Онкологический Центр, Москва, Российская Федерация

© Margarita V. Nosova¹, Ilya A. Pokataev¹, Olesya A. Stativko¹, Daniil L. Stroyakovskiy², Liudmila G. Zhukova³, Kristina N. Lisitsyna¹, Rozana S. Sydykova¹, Evgeniya S. Kuzmina¹, Tatiana G. Antonova¹, Marina A. Lyadova¹, Tatiana B. Strelnikova², Emil R. Sabitov¹, Sergey A. Parts¹, Sergey A. Kravtsov¹, Elena V. Tsareva¹, Alina N. Fedorova¹, Magomed M. Dolov⁴, Anna K. Tedeeva⁴, Polina S. Feoktistova³, Gulnara R. Alizade³, Vsevolod N. Galkin¹

Toxicity and Safety of Induction Chemotherapy in Locally Advanced Oropharynx, Hypopharynx and Larynx: Non-Randomized Study Comparing DCF and Immunochemotherapy with PF-Pembrolizumab

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after S.S. Yudin», Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
²Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Oncology Hospital № 62», Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
³Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Loginov Moscow Clinical Scientific Center» Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation
⁴Moscow International Cancer Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. Стандартный режим индукционной химиотерапии по схеме DCF характеризуется высокой частотой объективного ответа у пациентов с распространенными опухолями головы и шеи. Высокая токсичность режима ограничивает возможность его применения. Проспективное нерандомизированное исследование оценивает эффективность и безопасность иммунохимиотерапии (ИХТ) в качестве индукции.

Цель. В этой работе представлены данные сравнения безопасности режима DCF и PF — пембролизумаб, а также риски отказа или незавершения последующей химиолучевой терапии (ХЛТ).

Методы. В проспективное нерандомизированное исследование II фазы включались пациенты с III–IV стадией плоскоклеточного местнораспространенного рака ротоглотки, гортани, гортаноглотки в случае положительной экспрессии PD-L1 в опухоли (CPS \geq 1). Пациентам проводились 3 цикла ИХТ пембролизумабом, цисплатином и 5-фторурацилом с последующим проведением ХЛТ. Группа контроля была оценена ретроспективно. В неё включались

Introduction. DCF is a standard induction chemotherapy regimen for head and neck cancer. It provides a substantial objective response rate in patients (pts) with advanced head and neck cancer. However, the high toxicity of the regimen limits its applicability. A prospective, non-randomized study is evaluating the efficacy and safety of induction chemotherapy (ICT).

Aim. This work presents data comparing the safety of DCF and PF — pembrolizumab regimens and the risk of failure or non-completion of subsequent chemoradiotherapy (CRT).

Methods. The prospective, non-randomized phase II study enrolled PD-L1 positive patients (CPS \geq 1) with locally advanced stage III-IV squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx and pharynx. The patients received 3 cycles of ICT with pembrolizumab, cisplatin and 5-fluorouracil followed by CRT. The control group was assessed retrospectively and included patients who received DCF (docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil) followed by CRT during the same period.

пациенты, которые в этот же период времени получали режим DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) с последующим проведением ХЛТ.

Результаты. В период с апреля 2022 г. по июль 2024 г. включено 120 пациентов для проведения ИХТ. Контрольная группа включила данные по 115 пациентам. Частота нежелательных явлений 3–5 степени составила 30 % и 30,4 % для группы ИХТ и группы DCF ($p = 1,00$). На этапе индукционной терапии отмечено 6 случаев смерти (5,2 %) в группе DCF, в группе пембролизумаб-PF летальных случаев на этапе индукционной терапии не было ($p = 0,01$). Высокая доза цисплатина в группе ИХТ ассоциирована с более значимой тенденцией к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в сравнении с группой DCF. Медиана снижения составила СКФ 10,5 %. Во всех случаях снижение СКФ не привело к необходимости проведения гемодиализа. В группе ИХТ 4 пациентам (3,3 %) не проведена лучевая терапия в связи с общим ухудшением здоровья на фоне индукционной терапии, в группе DCF — 12 пациентам (10 %), $p = 0,06$.

Заключение. Индукционный режим PF-пембролизумаб обладает приемлемым профилем токсичности. Дальнейшее изучение эффективности ИХТ представляется актуальной задачей. Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

Ключевые слова: опухоли головы и шеи; плоскоклеточный рак; индукционная терапия; химиоиммунотерапия

Для цитирования: Носова М.В., Покатаев И.А., Стативко О.А., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г., Лисицына К.Н., Сыдыкова Р.С., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Стрельникова Т.Б., Сабитов Э.Р., Парте С.А., Кравцов С.А., Царева Е.В., Федорова А.Н., Долов М.М., Тедеева А.Х., Феоктистова П.С., Ализаде Г.Р., Галкин В.Н. Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местнораспространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1096-1105. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1096-1105

✉ Контакты: Носова Маргарита Владимировна, nosovamargarita13@gmail.com

Введение

Результаты лечения местнораспространенного рака ротоглотки, гортаноглотки и гортани остаются неудовлетворительными. В 2021 г. в России от рака головы и шеи погибло более 10 тыс. человек [1]. Стандартом лечения является одновременная химиолучевая терапия с радиомодификатором цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели [2]. Эффективность этого подхода продемонстрирована в метаанализе MACH-NC, включившем 107 рандомизированных клинических исследований [3]. Роль индукционной химиотерапии в лечении пациентов с распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (РПГШ) остаётся дискуссионной. Стандартный режим индукционной химиотерапии включает комбинацию доцетаксела, цисплатина и 4-суточной инфузии 5-фторурацила (режим DCF). По данным РКИ и метаанализов, проведение индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией равноэффективно проведе-

Results. From April 2022 to July 2024, 120 pts were enrolled for ICT. The control group was collected retrospectively and included data from 115 pts. The incidence of grade 3-5 adverse events was 30 % and 30.4 % in the ICT and DCF groups, respectively ($p = 1.00$). During induction therapy, there were 6 deaths (5.2 %) in the DCF group, while there were no deaths in the PF — pembrolizumab group ($p = 0.01$). Due to the higher dose of cisplatin in the ICT group, a more significant trend towards a decrease in glomerular filtration rate (GFR) was observed compared to the DCF group, with a median decrease of 10.5 %. In all cases, the decrease in renal GFR did not result in the need for hemodialysis. 4 pts (4 %) in the ICT group and 12 pts (10 %, $p = 0.06$) in the DCF group could not receive radiation therapy due to general deterioration in health during induction therapy.

Conclusion. The induction regimen with PF-pembrolizumab has an acceptable toxicity profile. The efficacy of ICT with PF-pembrolizumab requires further investigation. The study is registered on clinicaltrials.gov (No NCT05551767).

Keywords: head and neck cancer; squamous cell carcinoma; induction therapy; immunochemotherapy

For Citation: Margarita V. Nosova, Ilya A. Pokataev, Olesya A. Stativko, Daniil L. Stroyakovskiy, Liudmila G. Zhukova, Kristina N. Lisitsyna, Rozana S. Sydykova, Evgeniya S. Kuzmina, Tatiana G. Antonova, Marina A. Lyadova, Tatiana B. Strelnikova, Emil R. Sabitov, Sergey A. Parts, Sergey A. Kravtsov, Elena V. Tsareva, Alina N. Fedorova, Magomed M. Dolov, Anna K. Tedeeva, Polina S. Feoktistova, Gulnara R. Alizade, Vsevolod N. Galkin. Toxicity and safety of induction chemotherapy in locally advanced oropharynx, hypopharynx and larynx: non-randomized study comparing DCF and immunochemotherapy with PF-pembrolizumab. *Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1096-1105. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1096-1105

нию одномоментной химиолучевой терапии [4, 5]. Однако отдельные данные указывают, что режим DCF с последующей ХЛТ позволяет с большей вероятностью сохранить гортань пациентам с РПГШ, снизить вероятность рецидива и ассоциирован с увеличением общей выживаемости [5, 6].

Известная высокая токсичность режима DCF потребовала разработки режима системной терапии, не уступающего ему в эффективности, но обладающего меньшей токсичностью. Мы инициировали проспективное нерандомизированное исследование (NCT05551767), целью которого было изучить эффективность и переносимость индукционной химиотерапии по схеме пембролизумаб + производное платины + фторурацил у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки или гортани. В настоящей работе представлены данные по токсичности этого режима лечения, в сравнении с группой контроля, представленной режимом индукционной терапии по схеме DCF.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. В проспективное многоцентровое исследование включались пациенты, соответствующие следующим основным критериям включения:

- гистологически верифицированный местнораспространенный плоскоклеточный рак ротоглотки, гортаноглотки или гортани III-IVa стадий (TNM8);

- возраст старше 18 лет;
- положительная экспрессия PD-L1 в опухоли (CPS \geq 1);

- ECOG статус 0–2;
- адекватная функция костного мозга, печени и почек: гемоглобин — более 90 г/л, нейтрофилы — более $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — более 100×10^9 /л, общий билирубин — менее 2 верхних границ нормы (ВГН), АЛТ и АСТ менее 3 ВГН, СКФ — более 50 мл/мин/1,73/м², для проведения химиотерапии с препаратом цисплатин, СКФ — более 45 мл/мин/1,73/м² для проведения химиотерапии препаратом карбоплатин;

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Главные критерии не включения:

- рак полости рта, носоглотки;
- наличие отдаленных метастазов;
- клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе;
- прием более чем 10 порций алкогольных напитков в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании.

В данном исследовании принимали участие три клиники Москвы, рутинно оказывающие медицинскую помощь пациентам с карциномами головы и шеи: ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Процедуры исследования. С целью стадирования выполнялось КТ органов головы и шеи, грудной клетки с к/у, фиброларингоскопия (ФЛС), УЗИ лимфатических узлов шеи, органов брюшной полости, биопсия первичной опухоли и метастатически измененных лимфатических узлов.

В рамках исследования подходящие под критерии пациенты получали 3 курса индукционной химиоиммунотерапии в режиме: пембролизумаб 200 мг в 1 день + цисплатин 75–100 мг/м² (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатину) в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 1–4 дни, цикл 21 день. Изначальный дизайн исследования предполагал дозу цисплатина 75 мг/м². В последующем пересмотр протокола исследования предусматривал дозу цисплатина 100 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ) в качестве первичной профилактики не было рекомендовано, но было возможно в качестве вторичной профилактики — в случае перенесенной фебрильной нейтропении или отсрочки в лечении из-за гематологической токсичности.

Для сравнительной оценки клинической значимости токсичности ретроспективно собрана группа контроля, которая получала индукционную химиотерапию по схеме DCF (доцетаксел 75 мг/м² в 1 день + цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5 при противопоказаниях с цисплатину) в 1 день + 5-фторурацил 1000 мг/м²/сут 1–4 дни, цикл 21 день) с аналогичными критериями отбора (см. выше, исключая необходимость определения уровня PD-L1) и в аналогичный период времени на базе ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. В эту группу вошли пациенты, которые отказались от получения исследуемой терапии, пациенты с PD-L1-негативными карциномами или карциномами с неизвестным уровнем PD-L на момент начала лечения. Проведение Г-КСФ терапии в качестве первичной профилактики выполнялось в рамках рутинной клинической практики.

После 3-х курсов всем пациентам проводилось контрольное обследование в объеме КТ головы и шеи, грудной клетки с контрастным усилением, УЗИ шейных лимфатических узлов и органов брюшной полости, а также ФЛС с целью оценки эффективности терапии. Пациенты с отсутствием прогрессирования после 3 курсов индукционной терапии получали курс (химио) лучевой терапии. Пациенты с прогрессированием после индукционной иммунохимиотерапии получали необходимое лечение в соответствии со стандартными принципами лечения (химиолучевая терапия, операция либо паллиативное лекарственное лечение).

Статистический анализ. Проспективное исследование предусматривало первичную конечную точку — выживаемость без прогрессирования заболевания, которая рассчитывалась от момента первого курса индукционной терапии до прогрессирования или смерти от любой причины. Медиана времени до прогрессирования по историческим данным составляет 30 мес. [5]. При вероятности ошибки первого рода 5 % и мощности исследования 80 % и ожидаемом снижении отношения риска прогрессирования HR до 0,5 запланирован набор 120 пациентов в группу.

Анализ токсичности проводился по критериям СТС АЕ v. 5. Анализ скорости клубочковой фильтрации в динамике для оценки функции почек проводился по формуле СКД-EPI (СКД-EPI – the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) от 2021 г. [7].

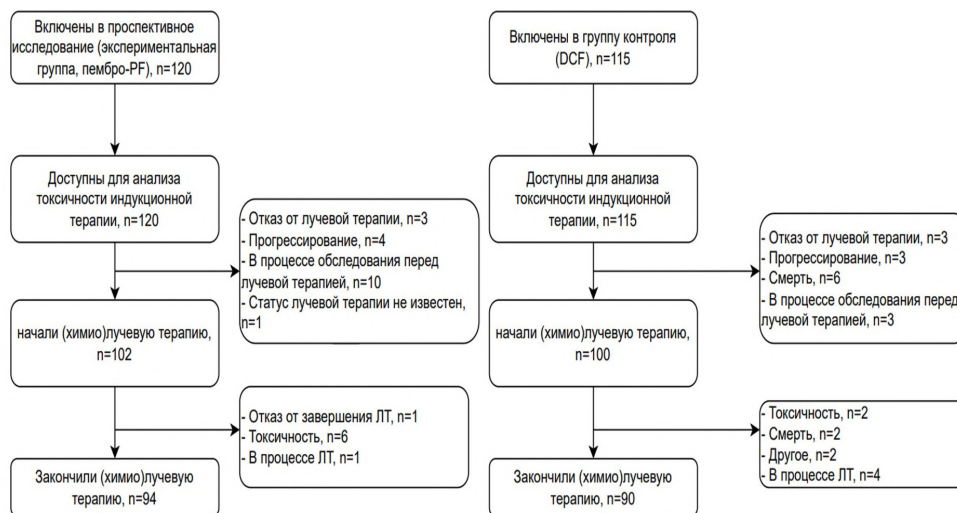


Рис. 1. Диаграмма стандарта CONSORT распределения пациентов, включенных в анализ
Fig. 1. CONSORT flowchart of the distribution of patients included in the analysis

Анализ данных проводился в IBM SPSS statistics. Мы использовали метод хи-квадрат для определения наличия или отсутствия различий между исследуемыми группами.

Одобрение исследование и спонсорская поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение № 2112-10/22).

Исследование было одобрено на проблемной комиссии и медицинском совете по онкологии и пластической хирургии института кластерной онкологии им. Левшина Сеченовского университета, а также в локальном этическом комитете ГБУЗ «ГКОБ1 ДЗМ»). Исследование зарегистрировано на портале clinicaltrials.gov (номер NCT05551767).

Результаты

В период с апреля 2022 г. до июля 2024 г. в проспективную когорту исследования, получавшую комбинацию пембролизумаба в сочетании с химиотерапией производным платины и фторурацилом (пембролизумаб + PF), включено 120 пациентов. Контрольная группа собрана ретроспективно и включила данные по 115 пациентам, получившими индукционную химиотерапию по схеме DCF (доцетаксел + производное платины + фторурацил) в тот же период времени (рис. 1). Сравнительная характеристика двух групп пациентов представлена в табл. 1.

Группы оказались сопоставимыми по основным клинически значимым характеристикам, включая пол, возраст, стадию T и N. Тем не менее мы выявили различия между сравниваемыми группами по локализации первичной опухоли: в группе иммунохимиотерапии выявлено

больше пациентов с локализацией первичной опухоли в ротоглотке (72,5 %) против 47,8 % в группе DCF ($p < 0,01$). Закономерны статистически значимые различия в доле PD-L1 отрицательных карцином, оцененных методом CPS: в группе иммунохимиотерапии не было ни одного пациента с отсутствием экспрессии PD-L1, тогда как в группе DCF большинство опухолей имели либо отсутствие экспрессии, либо экспрессия PD-L1 не определялась ($p < 0,01$).

В табл. 2 представлены данные токсичности группы иммунохимиотерапии и группы химиотерапии.

Общая частота нежелательных явлений 3–5 степени составила 30,0 % и 30,4 % для группы пембролизумаб + PF и группы DCF ($p = 1,00$). В группе DCF отмечено 6 случаев смерти (5,2 %), в группе пембролизумаб-PF летальных случаев на этапе индукционной терапии не отмечено ($p = 0,01$).

Несмотря на то, что частота нейтропении 3–4 степени была выше в группе пембролизумаб – PF, по сравнению с DCF (23,3 % vs 7,8 % соответственно, $p < 0,01$), доля пациентов, получавших ГКСФ, была статистически значимо меньше в группе пембролизумаба – PF, по сравнению с группой DCF (8,3 % и 63,5 %, $p < 0,01$). Доля фебрильной нейтропении не имела существенных отличий в двух группах (1,7 % и 5,2 %, $p = 0,16$). Анемия 3–4 степени не встречалась в группе пембролизумаба – PF и составила 5,2 % в группе DCF ($p = 0,01$).

В группе ИХТ не отмечено случаев тяжелой астении 3–4 степени, по сравнению с 4,3 % в группе DCF ($p = 0,03$). Также выявлена более высокая частота повышения печёночных трансаминаз в группе DCF, по сравнению с группой пембролизумаба – PF: 4,2 % и 13 % соответственно ($p = 0,02$).

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы иммунохимиотерапии (пембролизумаб + PF) и группы химиотерапии (DCF)

| | Группа пембролизумаб + PF (n = 120) | Группа DCF (n = 115) | Значение p |
|--|--|----------------------|------------|
| Мужской пол, n (%) | 105 (87,5 %) | 101 (87,8 %) | 1,00 |
| Возраст, лет Медиана (мин-макс) | 60 (35–75) | 59 (35–85) | 0,66 |
| Локализация первичной опухоли, n (%) | | | |
| Гортаноглотка | 21 (17,5 %) | 45 (39,1 %) | < 0,01 |
| Гортань | 12 (10 %) | 15 (13,0 %) | |
| Ротоглотка | 87 (72,5 %) | 55 (47,8 %) | |
| Стадия T, n (%) | | | |
| T1-2 | 27 (22,5 %) | 18 (15,7 %) | 0,24 |
| T3-4 | 93 (77,5 %) | 97 (84,3 %) | |
| Стадия N, n (%) | | | |
| N0-1 | 41 (34,2 %) | 36 (31,3 %) | 0,74 |
| N2-N3 | 79 (65,8 %) | 79 (68,7 %) | |
| Статус ECOG, n (%) | | | |
| 0 | 19 (15,8 %) | 16 (13,9 %) | 0,74 |
| 1 | 89 (74,2 %) | 75 (65,2 %) | |
| 2 | 12 (10 %) | 14 (12,2 %) | |
| Не определен | 0 | 10 (8,7 %) | |
| Уровень CPS, n (%) | | | |
| < 1 | 0 | 48 (41,7 %) | < 0,01 |
| 1-19 | 87 (72,5 %) | 14 (12,2 %) | |
| ≥ 20 | 33 (27,5 %) | 3 (2,6 %) | |
| Нет данных | 0 | 50 (43,5 %) | |
| Установленная гастростома перед началом лечения, n (%) | 3 (2,5 %) | 8 (7,0 %) | 0,13 |
| Индекс массы тела, кг/м ² Медиана (мин-макс) | 24,8 (16,3–43,4) | 23,5 (16,4–40,6) | 0,12 |

Table 1. Comparative characteristics of the immunochemotherapy group (pembrolizumab + PF) and the chemotherapy group (DCF)

| | PF – pembrolizumab group (n = 120) | DCF group (n = 115) | P-value |
|---|---------------------------------------|---------------------|---------|
| Male sex, n (%) | 105 (87.5 %) | 101 (87.8 %) | 1.00 |
| Age, years Median (min-max) | 60 (35–75) | 59 (35–85) | 0.66 |
| Primary tumor location, n (%) | | | |
| Hypharynx | 21 (17.5 %) | 45 (39.1 %) | < 0.01 |
| larynx | 12 (10 %) | 15 (13.0 %) | |
| oropharynx | 87 (72.5 %) | 55 (47.8 %) | |
| Stage T, n (%) | | | |
| T1-2 | 27 (22.5 %) | 18 (15.7 %) | 0.24 |
| T3-4 | 93 (77.5 %) | 97 (84.3 %) | |
| Stage N, n (%) | | | |
| N0-1 | 41 (34.2 %) | 36 (31.3 %) | 0.74 |
| N2-N3 | 79 (65.8 %) | 79 (68.7 %) | |
| ECOG performance status score, n (%) | | | |
| 0 | 19 (15.8 %) | 16 (13.9 %) | 0.74 |
| 1 | 89 (74.2 %) | 75 (65.2 %) | |
| 2 | 12 (10 %) | 14 (12.2 %) | |
| Not defined | 0 | 10 (8.7 %) | |
| PD-L1 CPS, n (%) | | | |
| < 1 | 0 | 48 (41.7 %) | < 0.01 |
| 1-19 | 87 (72.5 %) | 14 (12.2 %) | |
| ≥ 20 | 33 (27.5 %) | 3 (2.6 %) | |
| Not defined | 0 | 50 (43.5 %) | |
| An established gastrostomy before starting treatment, n (%) | 3 (2.5 %) | 8 (7.0 %) | 0.13 |
| Body Mass Index, kg/m ² Median (min-max) | 24.8 (16.3–43.4) | 23.5 (16.4–40.6) | 0.12 |

Таблица 2. Сравнительный анализ безопасности индукционной терапии в группе иммунохимиотерапии (пембролизумаб + PF) и группы химиотерапии (DCF)

| | Группа пембролизумаб + PF (n = 120) | Группа DCF (n = 115) | Значение p |
|--|--|-----------------------------|------------|
| Токсичность 3-5 степени, n (%) | 36 (30 %) | 35 (30,4 %) | 1,00 |
| Летальные исходы, n (%) | 0 | 6 (5,2 %) | 0,01 |
| Госпитализация по поводу токсичности, n (%) | 6 (5,0 %) | 19 (16,5 %) | 0,01 |
| Использование Г-КСФ (первичная или вторичная профилактика), n (%) | 10 (8,3 %) | 73 (63,5 %) | < 0,01 |
| Нейтропения 3-4 степени, n (%) | 28 (23,3 %) | 9 (7,8 %) | < 0,01 |
| Фебрильная нейтропения, n (%) | 2 (1,7 %) | 6 (5,2 %) | 0,16 |
| Тромбоцитопения 3-4 степени, n (%) | 0 | 2 (1,9 %) | 0,24 |
| Анемия 3-4 степени, n (%) | 0 | 6 (5,2 %) | 0,01 |
| Астения 3-4 степени, n (%) | 0 | 5 (4,3 %) | 0,03 |
| Диарея 3-4 степени, n (%) | 0 | 2 (1,9 %) | 0,24 |
| Стоматит 3-4 степени, n (%) | 4 (3,3 %) | 1 (0,9 %) | 0,37 |
| Тошнота 3-4 степени, n (%) | 3 (2,5 %) | 2 (1,9 %) | 1,00 |
| Рвота 3-4 степени, n (%) | 1 (0,8 %) | 1 (0,9 %) | 1,00 |
| Нейротоксичность, n (%) | 16 (13,3 %) | 14 (12,2 %) | 0,94 |
| Процент изменения СКФ в процессе индукционной терапии по отношению к исходному СКФ, мл/мин Медиана (мин-макс) | -10,5 % (от -82,4 % до 44,9 %) | -5,6 % (от -85,9 до 63,3 %) | 0,05 |
| Повышение трансаминаз, n (%) | 5 (4,2 %) | 15 (13,0 %) | 0,02 |
| Повышение билирубина, n (%) | 2 (1,7 %) | 3 (2,6 %) | 0,68 |
| Кардиотоксичность, n (%) | 13 (10,8 %) | 16 (13,9 %) | 0,60 |
| Кожная токсичность, n (%) | 2 (2,5 %) | 2 (1,7 %) | 1,00 |
| Гипотиреоз, n (%) | 1 (0,8 %) | 0 | 1,00 |
| Пневмония, n (%) | 4 (3,3 %) | 6 (5,2 %) | 0,53 |
| Выполнено менее 3 курсов индукции, n (%) | 6 (5,0 %) | 14 (12,2 %) | 0,06 |

Table 2. Comparative analysis of the safety of induction therapy in the immunochemotherapy group (pembrolizumab + PF) and the chemotherapy group (DCF)

| | PF – pembrolizumab group (n = 120) | DCF group (n = 115) | P-value |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------|
| Toxicity grade 3-5, n (%) | 36 (30 %) | 35 (30.4 %) | 1.00 |
| Death, n (%) | 0 | 6 (5.2 %) | 0.01 |
| Hospitalization for toxicity, n (%) | 6 (5.0 %) | 19 (16.5 %) | 0.01 |
| The use of G-CSF (primary or secondary), n (%) | 10 (8.3 %) | 73 (63.5 %) | <0.01 |
| Neutrophil count decreased grade 3-4, n (%) | 28 (23.3 %) | 9 (7.8 %) | <0.01 |
| Febrile neutropenia, n (%) | 2 (1.7 %) | 6 (5.2 %) | 0.16 |
| Platelet count decreased grade 3-4, n (%) | 0 | 2 (1.9 %) | 0.24 |
| Anaemia grade 3-4, n (%) | 0 | 6 (5.2 %) | 0.01 |
| Asthenia grade 3-4, n (%) | 0 | 5 (4.3 %) | 0.03 |
| Diarrhoea grade 3-4, n (%) | 0 | 2 (1.9 %) | 0.24 |
| Stomatitis grade 3-4, n (%) | 4 (3.3 %) | 1 (0.9 %) | 0.37 |
| Nausea grade 3-4, n (%) | 3 (2.5 %) | 2 (1.9 %) | 1.00 |
| Vomiting grade 3-4, n (%) | 1 (0.8 %) | 1 (0.9 %) | 1.00 |
| Neurotoxicity, n (%) | 16 (13.3 %) | 14 (12.2 %) | 0.94 |
| Percentage change in glomerular filtration rate during induction systemic therapy, ml/min Median (min-max) | -10.5 % (от -82.4 % до 44.9 %) | -5.6 % (от -85.9 до 63.3 %) | 0.05 |
| Increased transaminases, n (%) | 5 (4.2 %) | 15 (13.0 %) | 0.02 |
| Increased bilirubin, n (%) | 2 (1.7 %) | 3 (2.6 %) | 0.68 |
| Cardiotoxicity, n (%) | 13 (10.8 %) | 16 (13.9 %) | 0.60 |
| Skin toxicity, n (%) | 2 (2.5 %) | 2 (1.7 %) | 1.00 |
| Hypothyroidism, n (%) | 1 (0.8 %) | 0 | 1.00 |
| Pneumonia, n (%) | 4 (3.3 %) | 6 (5.2 %) | 0.53 |
| | 6 (5.0 %) | 14 (12.2 %) | 0.06 |

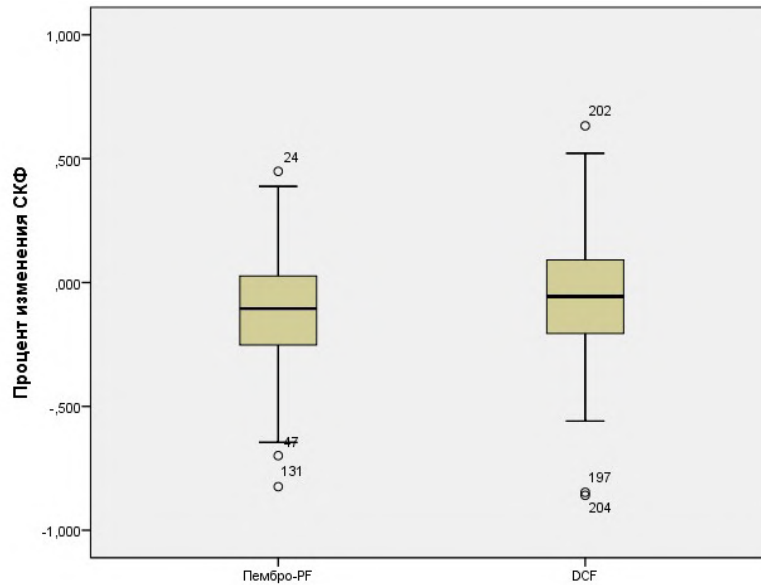


Рис. 2. Коробочная диаграмма, характеризующая процент изменения скорости клубочковой фильтрации за период индукционной системной терапии при использовании режима пембролизумаб – PF с цисплатином 100 мг/м² и DCF с цисплатином 75 мг/м². По оси ординат представлена доля изменения СКФ, рассчитанная по формуле $(СКФ_{исх} - СКФ_{после\ лечения}) / СКФ_{исх}$, где СКФ_{исх} — скорость клубочковой фильтрации до начала лечения, СКФ_{после лечения} — скорость клубочковой фильтрации после 3 курсов индукционной терапии. Отрицательные значения доли указывают на уменьшение СКФ в динамике. Горизонтальной линией представлена медиана, границы квадратов характеризуют межквартильный размах, границы вертикальных линий характеризуют 95 % доверительный интервал

Fig. 2. Box plot characterising the percentage change in glomerular filtration rate over the period of induction systemic therapy using the pembrolizumab PF regimen with cisplatin 100 mg/m² and DCF with cisplatin 75 mg/m². The ordinate axis represents the fractional change in GFR, calculated by the formula $(GFR_{initial} - GFR_{post-treatment}) / GFR_{initial}$, where GFR_{initial} is the glomerular filtration rate before the start of treatment, and GFR_{post-treatment} is the glomerular filtration rate after 3 courses of induction therapy. Negative fractional values indicate a decrease in GFR over time. The horizontal line represents the median, the boundaries of the boxes characterize the interquartile range, and the boundaries of the vertical lines characterize the 95 % confidence interval.

Таблица 3. Сравнительный анализ реализации второго этапа лечения в зависимости от режима индукционной терапии

| | Группа пембролизумаб + PF (n = 120) | Группа DCF (n = 115) | Значение p |
|---|-------------------------------------|----------------------|------------|
| Начат второй этап (лучевая терапия) на момент анализа, n (%) | 102/120 (85,0 %) | 100/115 (87 %) | 0,71 |
| Число пациентов, получивших лучевую терапию без радиосенсибилизатора, n (%) | 10/102 (9,8 %) | 5/100 (5 %) | < 0,05 |
| Не доступен для анализа наличие или отсутствие радиомодификатора | 1/102(1 %) | 0 (0 %) | |
| Радиосенсибилизатор, n (%) | | | < 0,05 |
| Цисплатин | 16/102 (15,7 %) | 8/100(8,4 %) | |
| Карбоплатин | 71/102 (69,6) | 85/100 (89,5 %) | |
| Радиомодификатор неизвестен | 4/102 (3,9 %) | 2(2,1 %) | |
| Проведен радикальный объем ЛТ с СОД > 66 Гр, n (%) | 94/102 (92,2 %) | 90/100 (90,0 %) | 0,63 |

Table 3. Comparative analysis of implementation of subsequent treatment according to induction regimen

| | PF – pembrolizumab group (n = 120) | DCF group (n = 115) | P-value |
|---|------------------------------------|---------------------|---------|
| The second part (radiation therapy) has been started at the time of analysis, n (%) | 102/120 (85.0 %) | 100/115 (87 %) | 0.71 |
| Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%) | 10/102 (9.8 %) | 5/100 (5 %) | < 0.05 |
| | 1/102(1 %) | 0 (0 %) | |
| Number of patients who received radiation therapy without a radiosensitizer, n (%) | 16/102 (15.7 %) | 8/100(8.4 %) | < 0.05 |
| | 71/102 (69.6) | 85/100 (89.5 %) | |
| | 4/102 (3.9 %) | 2(2.1 %) | |
| | 94/102 (92.2 %) | 90/100 (90.0 %) | 0.63 |

В группе пембролизумаб – PF на фоне более высокой дозы цисплатина отмечена более выраженная тенденция к снижению СКФ, в сравнении с группой DCF (рис. 1). Медиана снижения составила 10,5 % (максимальный процент снижения — 82,4 % от исходной) и 5,6 % (максимальный процент снижения — 63,3 % от исходной) соответственно ($p = 0,05$). Во всех случаях снижение функции почек не привело к необходимости проведения гемодиализа.

Доля пациентов, не завершивших три запланированных курса индукционной терапии, составила 5 % в группе пембролизумаб – PF и 12,2 % в группе DCF ($p = 0,06$).

Проанализированы доля успешного проведения второго этапа лечения (химиолучевой терапии) и детали выбор режимов лечения (табл. 3).

К настоящему моменту времени 85 % пациентов в группе пембролизумаб – PF и 87 % пациентов в группе DCF начали курс лучевой (ЛТ) или химиолучевой (ХЛТ) терапии. Следует отметить, что среди пациентов, не начавших курс ЛТ/ХЛТ, 10 % пациентов группы пембролизумаб – PF и 2,6 % пациентов группы DCF к моменту анализа находятся в процессе обследования перед ХЛТ. В группе ИХТ 4 пациентам (3,3 %) не проведена лучевая терапия в связи с общим ухудшением здоровья на фоне индукционной терапии, в группе DCF — 12 пациентам (10 %), $p = 0,06$.

В группе ИХТ статистически значимо больше пациентов получили лучевую терапию без радиомодификатора, $p < 0,05$. Большинство пациентов в качестве радиомодификатора получили карбоплатин, пациентов, получавших цетуксимаб в качестве радиосенсибилизатора, не было. Суммарно 92,2 % и 90 % пациентов, которые начали ЛТ/ХЛТ, завершили полный курс лечения в группах пембролизумаб – PF и DCF соответственно ($p = 0,63$).

Обсуждение

При лечении пациентов с местнораспространенными опухолями головы и шеи III и IV стадий за счет отсутствия отдаленных метастазов можно ставить амбициозные цели проведения радикального лечения. Оно может включать в себя хирургическое лечение, лучевую терапию и индукционную химиотерапию. Все вышеперечисленные методы сопряжены с высоким риском осложнений. Таким образом, пациент, начиная лечение, имеет шансы полного избавления от заболевания, но также подвержен риску фатальных осложнений на фоне проводимого лечения.

На данный момент стандартом лечения таких пациентов является ХЛТ. Доказательная

база этого подхода основана на метаанализе MACH-NC, по результатам которого проведение ХЛТ ассоциировано с увеличением общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией в монорежиме. Роль индукционной терапии, по результатам этого метаанализа, остается дискуссионной, что может быть связано с гетерогенностью включенных исследований, предусматривавших разные режимы индукционной терапии и разные группы сравнения [3]. По результатам исследования M.G. Ghi, проведение индукционной ХТ по схеме DCF с последующей ХЛТ повышает общую выживаемость, по сравнению с ХЛТ, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения интенсификации химиолучевого лечения посредством добавления индукционной терапии [5]. Множество потенциальных комбинаций системной терапии и лучевой терапии открывают возможности для разработки более персонализированного подхода к лечению пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Режим индукционной химиотерапии должен обладать оптимальной интенсивностью, чтобы обеспечить максимальную эффективность, улучшение состояния пациентов и повышение вероятности начать и завершить полный объем ЛТ и не допустить прогрессирования опухолевого процесса, которое приведет к паллиативному статусу пациента. В итоге режим DCF оказался наилучшим вариантом индукционной химиотерапии [8, 9, 10]. Сейчас индукционная химиотерапия применяется у пациентов с целью проведения органосохранного лечения или при невозможности начала лечения с проведения локального лечения [2].

Комбинация пембролизумаб + PF является стандартом терапии рецидивирующего и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи [2, 11]. Настоящее проспективное исследование поставило целью изучить эффективность и безопасность данной комбинации у пациентов в рамках индукционной терапии. Поскольку данные по эффективности недостаточно зрелы для анализа, настоящая работа посвящена оценке безопасности комбинации пембролизумаб – PF, а также оценки риска невыполнения стандартного объема лучевой терапии, который должен быть выполнен на втором этапе. В настоящем анализе мы сравнили 120 пациентов проспективной когорты, получавших пембролизумаб – PF, с ретроспективно сформированной когортой пациентов с аналогичными критериями отбора (за исключением необходимости положительного уровня экспрессии PD-L1), которые получали комбинацию DCF в тот же период времени в нашей больнице.

Мы получили некоторый дисбаланс между группами в характеристике пациентов. В группе пембролизумаб – PF включено больше пациентов с карциномами ротоглотки, чем в группе DCF. Также мы выявили дисбаланс между группами по уровню CPS, поскольку в группе DCF включено много случаев с отрицательным и неопределенным CPS. Мы считаем, что выявленный дисбаланс не мог повлиять на полученные данные по безопасности, учитывая отсутствие влияния уровня CPS на прогноз пациентов и наш учет стадирования карцином ротоглотки, учитывая иммуногистохимические данные [12].

Мы выявили более высокую безопасность комбинации пембролизумаб – PF, по сравнению с терапией DCF. В группе пембролизумаб – PF не было смертей во время проведения индукционной терапии. Число госпитализаций по поводу осложнений, тяжелой анемии и астении также было меньше в группе пембролизумаб – PF, чем в группе DCF.

При этом более безопасная терапия пембролизумаб – PF не снизила долю пациентов, получивших адекватный второй этап терапии: мы не выявили различий между двумя группами по доле пациентов, не получивших ЛТ/ХЛТ, а также не завершивших весь объем ЛТ/ХЛТ.

Высокая безопасность режима пембролизумаб + PF позволила нам использовать курсовую дозу цисплатина 100 мг/м² 1 раз в 3 нед. Это привело к тому, что динамика снижения скорости клубочковой фильтрации была больше в исследуемой группе, по сравнению с группой DCF, в которой доза цисплатина составила 75 мг/м² 1 раз в 3 нед. Тем не менее медиана снижения скорости клубочковой фильтрации составила 10,5 % от исходной, что, по нашему мнению, является приемлемым показателем. Кроме того, ни одному пациенту ни на одном из этапов лечения не потребовался гемодиализ. Мы не анализировали динамику восстановления скорости клубочковой фильтрации после цисплатиновой нефротоксичности, однако данные литературы и наш опыт указывают на обратимость данного осложнения у большинства пациентов [13].

Заключение

Исследуемый режим индукционной терапии местнораспространенного плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани и гортаноглотки PF – пембролизумаб, продемонстрировал более приемлемый профиль токсичности, по сравнению со стандартным режимом индукционной терапии DCF. Использование данного режима не снизило долю пациентов, получивших адекватный объем индукционной ЛТ/ХЛТ.

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 процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»), протокол № 29. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the City Clinical Hospital № 1 Protocol № 29. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа была поддержана грантом № 2112-10/22 Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

Financing

The work was supported by grant № 2112-10/22 from the Autonomous Non-Profit Organization «Moscow Centre for Innovative Technologies in Healthcare».

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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and editing of the work, and revision and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022: 252. [Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the FSBI NMITS of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252. (In Rus)].
- Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO. 2023; 13(1)3s2: 100-119. [Bolotina L.V. Vladimirova L.Yu., Den'gina N.V. Practical recommendations for

- drug treatment of head and neck tumors. Practical recommendations RUSSCO. 2023; 13(1)3s2: 100-119. (In Rus)].
3. Lacas B., Carmel A, Landais C., et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*. 2021; 156: (281-29).-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013>.
 4. Forastiere A.A., Zhang Q., Weber R.S., et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 845-852.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097>.
 5. Ghi M.G., Paccagnella A., Ferrari D., et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Annals of Oncology*. 2017; 28(9): 2206-2212.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx299>.
 6. Pointreau Y., Garaud P., Chapet S., et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 498-506.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp007>.
 7. Kramer H.J., Jaar B.G., Choi M.J., et al. An endorsement of the removal of race from GFR estimation equations: a position statement from the national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative. *AJKD*. 2022; 80(6): 691-696.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.004>.
 8. Hitt R., López-Pousa A., Martínez-Trufero J., et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(34): 8636-8645.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.1990>.
 9. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I., et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011; 12(2): 153-159.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70279-5).
 10. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(17): 1705-1715.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>.
 11. Machiels J.-P., Leemans C. René, Golusinski W., et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020; 31(11): 1462-1475.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
 12. Harrington K.J., Burtneß B., Greil R., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(4): 790-802.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
 13. Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010; 2(11): 2490-2518.-DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>.

Поступила в редакцию / Received / 22.10.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 06.11.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Маргарита Владимировна Носова / Margarita V. Nosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>.
 Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>.
 Олеся Алексеевна Стативко / Olesya A. Stativko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>.
 Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.
 Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.
 Кристина Николаевна Лисицына / Kristina N. Lisitsyna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6817-4907>.
 Розана Саматовна Сыдыкова / Rozana S. Sydykova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-3655>.
 Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>.
 Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>.
 Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.
 Татьяна Борисовна Стрельникова / Tatiana B. Strelnikova /
 Эмиль Рамильевич Сабитов / Emil R. Sabitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>.
 Партс Сергей Адольфович / Sergey A. Parts / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9954-4584>.
 Сергей Анатольевич Кравцов / Sergey A. Kravtsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>.
 Елена Владимировна Царева / Elena V. Tsareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0637-9826>.
 Алина Николаевна Федорова / Alina N. Fedorova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2569-7632>.
 Магомед Мустапович Долов / Magomed M. Dolov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>.
 Тедеева Анна Хасановна / Anna K. Tedeeva /
 Полина Сергеевна Феоктистова / Polina S. Feoktistova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>.
 Гулнара Рашид кызы Ализаде / Gulnara R. Alizade /
 Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>.





© Д.Ю. Азовская¹, Д.Е. Кульбакин^{1,2}, Е.Л. Чойнзон^{1,2}, А.А. Шелупанов²,
Е.Ю. Костюченко²

Характер осложнений после проведения отсроченных реконструкций у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», г. Томск, Российская Федерация

© Daria Yu. Azovskaya¹, Denis E. Kulbakin^{1,2}, Evgeny L. Choyzonov^{1,2}, Alexander A. Shelupanov²,
Evgeny Yu. Kostyuchenko²

Complications after Delayed Reconstructions in Patients with Maxillofacial Tumors

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

²Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, the Russian Federation

Цель. Оценка частоты ранних и поздних осложнений и predisposing факторов к ним у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при выполнении отсроченных реконструктивно-пластических операций.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 68 пациентов со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области (полость рта и верхняя челюсть) T2-4aN0-2M0 (II-IVA) стадий, которым выполнен реконструктивно-пластический этап с использованием свободных реvascularизированных лоскутов. Все пациенты проходили лечение на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2023 гг. Больные были разделены на две группы: 1 группа (34 человека), которым реконструктивно-пластический этап выполнен одномоментно (сразу после удаления первичного опухолевого процесса) и 2 группа (34 человека), которым он произведен отсрочено. Отсроченная реконструкция проводилась в среднем через 13,3 мес. после завершения специализированного лечения.

Результаты. Среднее время наблюдения составило 23 мес. после проведенной реконструкции. Ранние осложнения в 1 группе развились в 32,3 % случаев; тогда как во 2 — в 50 % случаев. При сравнении ранних осложнений, возникших после отсроченных и одномоментных реконструкций верхней челюсти, статистические различия не выявлены ($p = 0,47$). Тогда как в группах сравнения реконструкций в области нижней челюсти обнаружена статистически значимая разница ($p = 0,03$). Осложнения были разделены на те, с которыми справлялись консервативно (I-II по классификации Clavien–Dindo: в 1 группе — 11,7 %, во 2 — 29,4 %), и те, которые требуют хирургического лечения (III по классификации Clavien–Dindo: в 1 группе — 26,4 %, во 2 — 47 %). Среди значимых предикторов ранних осложнений во 2 группе можно выделить предшествующий радикальный курс лучевой терапии, комбинированное лечение, хирургическое лечение; в 1 группе — неoadъювантный курс лучевой терапии. Однако полученные

Aim. To evaluate the incidence of early and late complications and predisposing factors in patients with maxillofacial malignancies undergoing delayed microsurgical reconstruction.

Materials and Methods. A retrospective analysis of treatment outcomes was performed in 68 patients with maxillofacial malignancies (oral cavity and maxilla) stage T2-4aN0-2M0 (II-IVA) who underwent reconstruction with free revascularised flaps. All patients received treatment at the Department of Head and Neck Tumors of the Tomsk Research Institute of Oncology between 2009 and 2023. The patients were divided into two groups: group 1 (34 people), who underwent a single-stage (immediately after the oncological surgical stage) reconstructive surgery; and group 2 (34 people), who underwent a delayed reconstructive plastic surgery. Delayed reconstruction was performed on average 13.3 months after specialized treatment.

Results. The average follow-up time was 23 months after reconstruction. Early complications developed in 32.3 % of cases in group 1 and in 50 % of cases in group 2. When comparing early complications following delayed and simultaneous maxillary reconstructions, no statistical differences were found ($p = 0.47$). In contrast, there was a statistically significant difference in the mandibular reconstructions ($p = 0.03$). Complications were divided into those that could be managed conservatively (I-II according to the Clavien-Dindo classification: 11.7 % in group 1, 29.4 % in group 2) and those that required surgical treatment (III according to the Clavien-Dindo classification: 26.4 % in group 1, 47 % in group 2). Significant predictors of early complications in group 2 include previous radical radiation therapy, combined treatment and surgery; in group 1 it is neoadjuvant radiation therapy. However, the data obtained were not statistically significant. In this study, current and past smoking, as well as a history of cardiovascular disease, were not associated

различия были статистически не значимы. В данном исследовании текущий и предыдущий анамнез курения не был связан с развитием ранних и отдаленных осложнений, как и наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Пол и возраст не влияли на частоту развития осложнения ($p > 0,05$).

Выводы. Отсроченные реконструктивно-пластические операции у больных опухолями челюстно-лицевой области позволяют достигать приемлемых функциональных и эстетических результатов, однако высокая частота послеоперационных осложнений заставляет искать новые решения и подходы к ведению данной группы пациентов.

Ключевые слова: отсроченные реконструкции; реконструкции челюстно-лицевой области; осложнения отсроченных реконструкций

Для цитирования: Азовская Д.Ю., Кульбакин Д.Е., Чойнзон Е.Л., Шелупанов А.А., Костюченко Е.Ю. Характер осложнений после проведения отсроченных реконструкций у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1106-1114.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1106-1114

✉ Контакты: Азовская Дария Юрьевна, daria.eg.daria@gmail.com

Введение

Злокачественные опухоли челюстно-лицевой области — гетерогенная группа заболеваний, объединяющая такие патологии, как новообразования полости рта, верхней и нижней челюстей. Согласно аналитическим отчетам GLOBOCAN за 2020 г., было выявлено 377 713 новых случаев рака губы и полости рта и около 98 412 рака ротоглотки, что составляет 2 % и 0,5 % от всех зарегистрированных злокачественных новообразований [1]. В 2022 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано более 3 млн случаев рака полости рта. В 15 субъектах РФ при злокачественных новообразованиях полости рта отношение показателей одногодичной летальности и запущенности (IV стадия) больше или равно 1.0. Максимальные показатели зафиксированы в Карачаево-Черкесии (2,5) и Красноярском крае (1,8), тогда как среднероссийский показатель составил 0,71 [2]. Синоназальные злокачественные опухоли составляют менее 5 % всех новообразований головы и шеи с частотой 0,556 на 100 тыс. чел. в год. Показатели выживаемости при синоназальных опухолях остается неизменной, в то время как при других видах рака головы и шеи значительно улучшается за последнее десятилетие [3].

Дефекты челюстно-лицевой области часто являются результатом хирургического лечения злокачественных новообразований верхней и нижней челюсти, дна полости рта, языка. Относительно дефектов верхней челюсти существующие классификации охватывают такие анатомические субъединицы как наличие ороназального сообщения вследствие резекции альвеолярного отростка, твердого неба с резекцией стенок полости носа, или без нее; сообщения с полостью орбиты при резекции ее нижней стенки (с или без экзентерации); наличие дефи-

цита мягких тканей средней зоны лица, глотки, твердой мозговой оболочки, основания черепа [4]. При характеристике дефектов нижней челюсти принципиальное значение имеет наличие дефекта костного слоя, внутриротовых тканей (слизистая альвеолярного отростка, щеки и дна полости рта, дефекты языка) и кожи нижней части лица [5].

Conclusion. Delayed reconstructions in patients with tumors of the maxillofacial region can achieve acceptable functional and aesthetic results, however, the high frequency of postoperative complications forces us to look for new solutions and approaches to the management of this group of patients.

Keywords: delayed reconstructions; maxillofacial reconstructions; complications of delayed reconstructions

For Citation: Daria Yu. Azovskaya, Denis E. Kulbakin, Evgeny L. Choyzonov, Alexander A. Shelupanov, Evgeny Yu. Kostyuchenko. Complications after delayed reconstructions in patients with maxillofacial tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1106-1114. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1106-1114

цита мягких тканей средней зоны лица, глотки, твердой мозговой оболочки, основания черепа [4]. При характеристике дефектов нижней челюсти принципиальное значение имеет наличие дефекта костного слоя, внутриротовых тканей (слизистая альвеолярного отростка, щеки и дна полости рта, дефекты языка) и кожи нижней части лица [5].

Хирургический этап остается стандартом первичной помощи при плоскоклеточном раке челюстно-лицевой области, что может привести к значительной косметической деформации и повлиять на функциональную активность данной зоны (жевание, глотание и речь) [6]. Учитывая принципы абластики, с целью достижения адекватных микроскопических границ (0,5 см от края опухоли), на практике необходимо выполнить резекцию с отступом в 1,5 см от видимого края опухоли, что неминуемо приводит к возникновению протяженных и комбинированных дефектов, особенно в случае место-распространенных опухолевых процессов [7]. Подобные дефекты, по имеющимся современным стандартам, подлежат одномоментному устранению с применением различных реконструктивно-пластических технологий, которые позволяют достигать приемлемых результатов при незначительных и обширных дефектах челюстно-лицевой области. Выбор того или иного метода реконструкции основывается, как правило, на индивидуальных особенностях пациента (соматический статус), а также топографических особенностях послеоперационного дефекта и характера предшествующего лечения. При небольших дефектах полости рта местные ткани и локорегионарные лоскуты могут обеспечить удовлетворительные функциональные результаты в зависимости от локализации дефекта. При дефектах, затрагивающих тело языка или дно полости рта, потенциал

местных тканей значительно ограничен вследствие утраты речевой функции, и в таком случае применение свободных реvascularизированных лоскутов становится единственным возможным вариантом [5–7].

Несмотря на доминирующую тенденцию одномоментного устранения дефектов челюстно-лицевой области, существует контингент больных с дефектами, подлежащими отсроченным реконструктивным операциям (из-за отягощенного соматического профиля, не позволяющего расширить объем оказываемой хирургической помощи; отсутствия опыта проведения пластического закрытия обширных дефектов челюстно-лицевой области в клинике, где оказывается хирургический онкологический этап). Реконструктивно-восстановительное лечение данной категории больных является сложной проблемой, вследствие проведенного ранее специализированного лечения, наличия обширных дефектов и низкого качества жизни ввиду утраты «прежнего» вида, наличия функционального дефицита (нутритивный и социальный компоненты).

Кроме того, в мировой литературе обсуждается вариант выполнения отсроченных реконструкций через 6–12 мес. после проведения онкологического хирургического этапа и завершения специального противоопухолевого лечения, что обусловлено минимизацией операционной травмы, снижением риска развития послеоперационных осложнений и своевременного начала адъювантного лечения [8]. По мнению сторонников такого подхода, это позволяет осуществить отбор больных для выполнения отсроченных реконструктивных операций, ожидается лучший эстетический результат вследствие проведения предоперационного этапа планирования. Заявленные преимущества включают сокращение общего времени операции и стабильные воспроизводимые результаты. Вместе с тем традиционные методы реконструкции посредством титановой пластины и челюстно-лицевых протезов (обтураторы) остаются неотъемлемой частью реабилитации на различных этапах лечения дефектов верхней и нижней челюсти [9]. Однако, на наш взгляд, реконструктивно-пластическая операция у данных больных сопряжена с рядом технических сложностей, обусловленных грубыми рубцовыми изменениями в зоне дефекта, мягких тканей шеи и ее сосудов (что затрудняет поиск реципиентных сосудов), а также изменением нормальной анатомии за счет смещения костных краев в силу рубцовой деформации. Также следует учитывать, что при выполнении отсроченных реконструкций челюстно-лицевой области часто приходится иссекать рубцово-измененные мягкие ткани, выполнять дополнительную резекцию костных краев дефекта,

которые часто находятся в состоянии остеомиелита. Все указанные факторы в конечном счете увеличивают площадь первоначального дефекта. С другой стороны, все методики устранения дефектов в области головы и шеи с применением различных ауто тканей неразрывно связаны с возможным развитием различного рода специфических осложнений как в донорской зоне, так и в области реконструкции. Целью исследования явилась оценка частоты развития ранних и поздних осложнений и предрасполагающих к ним факторов у больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области при выполнении отсроченных реконструктивно-пластических операций.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 68 пациентов со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области (полость рта и верхняя челюсть) T2-4aN0-2M0 (II-IVA) стадий, которым выполнен реконструктивно-пластический этап с использованием свободных реvascularизированных лоскутов. Все пациенты проходили лечение на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2023 гг. Больные были разделены на две группы: 1 группа (34 человека) — выполнение одномоментного (сразу после удаления первичного опухолевого процесса) реконструктивного этапа; 2 группа (34 человека) — отсроченное выполнение реконструктивно-пластического этапа. Отсроченная реконструкция проводилась в среднем через 13,3 мес. после завершения специализированного лечения. В обеих группах, в качестве реконструктивного материала чаще всего (23 (67 %) случаев) использовались костный/кожно-костный лоскуты.

Послеоперационные осложнения были разделены: на ранние — возникающие в течение 6 мес. после операции; и поздние — возникающие через 6 мес. после операции. Осложнения с первоначальным проявлением до 6 мес., которые продолжали прогрессировать после 6 мес., учитывались как ранние осложнения. Если раннее осложнение, такое как инфицирование в зоне операции, полностью устранялось, но затем через 1 год у пациента развивалась аппаратная экстрюзия, то они учитывались как 2 отдельных осложнения. Осложнения, которые были вызваны рецидивирующей опухолью, исключены из анализа.

В проводимом исследовании учитывались следующие характеристики пациентов: возраст, пол, локализация и гистологический вариант опухоли, выбор ауто трансплантата, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, курение и употребление алкоголя в анамнезе,

проведение лучевой (ЛТ) или химиолучевой терапии (ХДТ) как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме.

Большинство операций проведено пациентам мужского пола (1 группа — 55,9 % (n = 19), 2 группа — 61,7 % (n = 21)), средний возраст пациентов в 1 группе составил 49,39 ± 12,49 лет (диапазон 73–27 лет), во 2 — 52,37 ± 11,67 лет (диапазон 69–28 лет). Достоверных различий между группами по полу, возрасту нет (p > 0,05).

Локализация дефекта в 1 группе распределялась следующим образом: область верхней челюсти — 41,2 % (n = 14), нижней челюсти — 58,8 % (n = 20). Среди дефектов верхней челюсти (maxillary defect, MXD) преобладали дефекты MXD Ib (11,7 %), MXD Id S (5,9 %), IIIb (5,9 %), MXD IVb SBs (5,9 %) по классификации А.П. Полякова [4]. Среди дефектов нижней челюсти — 2 класс (дефект костных тканей,

сопряженный с дефектом мягких тканей полости рта или кожи) (47 %), по классификации, предложенной Д.Е. Кульбакиным [5].

Среди костных/кожно-костных лоскутов использовались малоберцовый (64,7 %, n = 22), лопаточный (2,9 %, n = 1), для реконструкции мягких тканей применялись передний латеральный лоскут бедра (14,7 %, n = 5), лучевой (14,7 %, n = 5), торакодorzальный (2,9 %, n = 1) лоскуты.

Говоря о возможных предикторах осложнений, учитывалось предыдущее лечение: 5,9 % (n = 2) пациентам проведен радикальный курс ЛТ (СОД 60–64 Гр); 8,8 % (n = 3) — комбинированное лечение (курсы лучевой терапии совместно с хирургическим этапом); 23,5 % (n = 8) пациентам проведено неоадьювантное лечение: ХЛТ, ЛТ (СОД 40 Гр), 2 курса полихимиотерапии; 61,8 % (n = 21) пациентам ранее лечение не проводилось.

Таблица 1. Периоперационные характеристики больных, включенных в исследование
Table 1. Perioperative characteristics of patients included in the study

| | 1 группа (одномоментное выполнение реконструктивного этапа) | 2 группа (отсроченное выполнение реконструктивного этапа) | p |
|---------------------------------------|---|---|---------|
| N | 34 | 34 | |
| Средний возраст (лет) | 49,39 ± 12,49 | 52,37 ± 11,67 | > 0,05 |
| Пол | | | |
| Мужской | 19 (55,9 %) | 21 (61,7 %) | > 0,05 |
| Женский | 15 (44,1 %) | 13 (38,3 %) | |
| Вид СРЛ | | | |
| Малоберцовый | 22 (64,7 %) | 19 (55,9 %) | |
| Лопаточный | 1 (2,9 %) | 5 (14,7 %) | |
| Мягкотканые лоскуты ** | 11 (32,3 %) | 11 (32,3 %) | |
| Использование VSP | 3 (8,8 %) | 11 (32,3 %) | |
| Локализация опухоли | | | |
| дно полости рта | 7 (20,6 %) | 6 (17,6 %) | |
| верхняя челюсть | 9 (26,4 %) | 18 (52,9 %) | |
| альвеолярный отросток нижней челюсти | 9 (26,4 %) | 6 (17,6 %) | |
| щека | 5 (14,7 %) | 1 (2,9 %) | |
| альвеолярный отросток верхней челюсти | 1 (2,9 %) | 1 (2,9 %) | |
| нижняя челюсть | 3 (8,8 %) | 1 (2,9 %) | |
| нижняя губа | 0 | 1 (2,9 %) | |
| T-стадия | | | |
| T1-3 | 9 (26,4 %) | 18 (52,9 %) | = 0,027 |
| T4 | 25 (73,5 %) | 16 (47 %) | |
| Предикторы осложнений | | | |
| радикальный курс ЛТ (СОД 60-64 Гр) | 2 (5,8 %) | 6 (17,6 %) | > 0,05 |
| комбинированное лечение | 3 (8,8 %) | 26 (76,5 %) | = 0,000 |
| неоадьювантное лечение*** | 8 (23,5 %) | 0 | |
| хирургическое | 0 | 2 (5,8 %) | |
| лечение не проводилось | 21 (61,8 %) | 0 | |

* свободный реваскуляризированный лоскут;

** передний латеральный лоскут бедра, торакодorzальный лоскут или кожно-фасциальный лопаточный;

*** химиолучевая терапия, лучевая терапия (СОД 40 Гр), 2 курса полихимиотерапии.

Дефекты во 2 группе включали: область нижней челюсти — 35,3 % (n = 12), верхней челюсти — 61,7 % (n = 21), у 1 пациента был дефект как верхней, так и нижней челюсти (MXD Пв + 2). Среди дефектов верхней челюсти преобладали дефекты MXD Шв S (26,5 %), по классификации А.П. Полякова [4]. Среди дефектов нижней челюсти — 2 класс (17,6 %) и 3 класс (сквозные дефект) (17,6 %), по классификации Д.Е. Кульбакина [5].

При костном дефекте производился забор лоскутов: малоберцового (55,9 %, n = 19), лопаточного (14,7 %, n = 5), при мягкотканном дефекте — передний латеральный лоскут бедра (17,6 %, n = 6), лучевой (11,7 %, n = 4), кожно-фасциальный лопаточный (2,9 %, n = 1).

Ранее 26 (76,5 %) пациентов получили комбинированное лечение (курсы ЛТ совместно с хирургическим этапом), 6 (17,6 %) пациентам проведен радикальный курс ЛТ (СОД 60–70 Гр), 2 (5,9 %) пациентам проведено только хирургическое лечение.

В ходе исследования оценивалось развитие следующих осложнений: некроз лоскута, гематома, раневая инфекция, диастаз швов и остеонекроз. Случаи некроза лоскута были разделены на полный некроз, когда лоскут полностью удалялся при ревизионной операции, и частичный некроз, когда лоскут оставался имплантированным и удалялась только часть его. Раневая инфекция определялась на основании клинического заключения. Остеонекроз диагностировался, по данным компьютерной томографии (резорбция кости), или при клинической визуализации некротизированной кости.

Результаты

Среднее время наблюдения за пациентами составило 23 мес. Ранние осложнения в 1 группе развились в 32,3 % случаев, из них среди реконструкций верхней челюсти — 17,6 %, нижней челюсти — 14,7 %; тогда как во 2 — в 50 % случаев, из которых при реконструкции верхней челюсти выявлено 32,3 % осложнений, нижней челюсти — 17,6 %; осложнения включали: свищевые ходы, некроз, инфекционные осложнения, кровотечение, остеомиелит, экстрезии. При сравнении ранних осложнений, возникших после отсроченных и одномоментных реконструкций верхней челюсти, статистические различия не выявлены (p = 0,47). Тогда как в группах сравнения реконструкций в области нижней челюсти обнаружена статистически значимая разница (p = 0,03).

Из 34 пациентов, которым выполнена отсроченная реконструкция, 17,6 % имели 1 отдаленное осложнение: рубцовую деформацию, воспаление вокруг имплантата. Тогда как в группе пациентов, которым проведена одномоментная реконструкция, отдаленные осложнения встречались в 5,8 %, нежелательные явления включали свищевые ходы (p = 0,22). Статически значимых различий нет.

Осложнения были разделены на те, с которыми можно справиться консервативно (I-II по классификации Clavien–Dindo: в 1 группе — 11,7 %, во 2 — 29,4 %), и те, которые требуют хирургического лечения (III по классификации Clavien–Dindo: в 1 группе — 26,4 %, во 2 — 47 %).

Таблица 2. Ранние и поздние осложнения в послеоперационном периоде в зависимости от тактики лечения

Table 2. Early and late complications in the postoperative period according to treatment tactics

| | 1 группа (n = 34) | 2 группа (n = 34) | p |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Ранние осложнения (< 6 мес.) | | | |
| Реконструкция верхней челюсти | | | |
| Clavien–Dindo: I-II (диастаз швов, воспаление, свищевой ход) | 2 (5,8 %) | 3 (8,8 %) | > 0,05 |
| Clavien–Dindo: III (полный и частичный некроз, кровотечение, экстрезия пластины, венозная недостаточность лоскута) | 4 (11,7 %) | 8 (23,5 %) | > 0,05 |
| Реконструкция нижней челюсти | | | |
| Clavien–Dindo: I-II (гематома, свищи, серома) | 2 (5,8 %) | 6 (17,6 %) | > 0,05 |
| Clavien–Dindo: III (остеомиелит, частичный и полный некрозы, кровотечение) | 3 (8,8 %) | 3 (8,8 %) | > 0,05 |
| Поздние осложнения (> 6 мес.) | | | |
| Реконструкция верхней челюсти | | | |
| Clavien–Dindo: I-II (воспаление) | 0 | 1 (2,9 %) | > 0,05 |
| Clavien–Dindo: III (деформация) | 0 | 2 (5,8 %) | > 0,05 |
| Реконструкция нижней челюсти | | | |
| Clavien–Dindo: I-II | 0 | 0 | |
| Clavien–Dindo: III (свищи, деформация) | 2 (5,8 %) | 3 (8,8 %) | > 0,05 |

В 1-й группе в 5,8 % ($n = 2$) случаев потребовалось переналожение сосудистых анастомозов с частичным или полным удалением лоскутов по поводу некрозов, венозного тромбоза. Частичная некрэктомия также выполнена в 11,7 % случаев ($n = 4$). У 2,9 % ($n = 1$) пациентов диагностировано кровотечение, требующее экстренного хирургического вмешательства. Вследствие развившихся осложнений у 2 пациентов (5,8 %) лоскут был удален, потребовалась повторная микрохирургическая реконструкция. Остальные случаи (11,7 %) разрешались консервативно: посредством назначения антибактериальной терапии, дренирования раны, промывания свищевых ходов растворами антисептиков.

Во 2 группе в 6,6 % ($n = 2$) случаев потребовалось переформирование анастомозов по поводу артериального тромбоза и венозной недостаточности в 1 сутки. У 8,8 % пациентов ($n = 3$) выполнялась некрэктомия по поводу частичного некроза. Случаи с полным некрозом лоскута не были выявлены. В 6,6 % ($n = 2$) случаев потребовалось хирургическое лечение по поводу остеомиелита (пациентам выполнялась реконструкция нижней челюсти), а в 17,6 % случаев — по поводу экстрезии пластины. Все лоскуты остались имплантированными и функциональными в течение всего периода наблюдения, однако 1 пациенту потребовался забор 2 свободного ревазуляризованного кожно-жирового (лучевого) лоскута в связи с некрозом кожной части 1-го лоскута.

Ранние осложнения были проанализированы, чтобы оценить их влияние на отдаленные осложнения. Наиболее часто встречающимися ранними осложнениями в 1 группе были частичный некроз (11,7 %) и гематома (6,6 %). Во 2 группе среди ранних осложнений можно выделить формирование свищевых ходов (17,6 %), экстрезию пластины (17,6 %), частичный некроз (8,8 %), развитие местных воспалительных реакций (6,6 %), остеомиелит (6,6 %).

Среди значимых предикторов ранних осложнений во 2 группе можно выделить предшествующий радикальный курс лучевой терапии (отношение шансов [OR], 0,850; 95 % доверительный интервал [ДИ], 0,151–4,775; $p > 0,05$), комбинированное лечение (OR 1,188, 95 % ДИ 0,255–5,524; $p > 0,05$), хирургическое лечение (OR 0,591, 95 % ДИ 0,034–10,271; $p > 0,05$); в 1 группе — неoadьювантный курс лучевой терапии (OR 0,760, 95 % ДИ 0,124–4,643; $p > 0,05$). Полученные различия были статистически не значимы. Текущий и предыдущий анамнез курения не был связан с развитием ранних и отдаленных осложнений, как и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе в данном исследовании. Также установлено, что пол и возраст не влияли на частоту развития осложнения ($p > 0,05$).

Обсуждение

Многочисленные исследования были направлены на то, чтобы охарактеризовать профиль осложнений при микрохирургических реконструкциях, в основном фокусируясь на ранней потере лоскута и инфекции. Наиболее частыми ранними осложнениями являются местные воспалительные реакции в ране с формированием свищевых ходов (7–50 %) и частичный некроз лоскута (6 %) [10–12]. Частота развития поздних осложнений, по данным различных исследований, варьирует от 16 % до 42 % и коррелирует с такими предикторами, как курение, размер дефекта, проведение лучевой терапии [11–13]. Общая частота ранних осложнений в нашем исследовании не отличается от литературных данных. Низкую частоту поздних осложнений можно объяснить небольшим объемом выборки. В существующей на сегодняшний день классификации осложнений Clavien–Dindo имеются недостатки, связанные с уникальным течением послеоперационного периода у пациентов после подобных реконструкций [14]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для разработки новой классификации послеоперационных осложнений.

В исследовании В. Swendseid с соавт. (2020) основное влияние на развитие ранних осложнений оказали предшествующая химиолучевая терапия и объем резекции верхней челюсти. Текущий и предыдущий анамнез курения был связан с диастазом швов, как и предшествующая химиолучевая терапия и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Предикторы отдаленных осложнений включали предшествующую химиолучевую терапию, объем резекции верхней челюсти [10]. Однако в исследовании Johannes T.M. van Gemert (2018) курение оказалось единственным фактором, связанным с поздними осложнениями, требующими хирургического вмешательства [12]. Тогда Chad A. Zender (2012) во главе группы авторов выявлено, что местная инфекция в раннем послеоперационном периоде повлияла на частоту поздних осложнений и, кроме того, повлияла на частоту развития остеомиелита/остеорадионекроза и поздних осложнений [11]. Пациенты с курением в анамнезе и предшествующей химиолучевой терапией имели более высокую частоту ранних осложнений по литературным данным [15].

Также считается, что продолжительность операции [16], как и пожилой возраст [17–18], коррелируют с более высокой частотой осложнений. На наш взгляд продолжительность операции частично отражает сложность и протяженность хирургической процедуры и может объяснить повышенный уровень осложнений.

Остается сомнительным, является ли возраст сам по себе причиной послеоперационных осложнений.

Одним из факторов, способствующего снижению осложнений в раннем послеоперационном периоде, являются аддитивные технологии. Виртуальное хирургическое планирование (VSP — Virtual surgical planning) в настоящее время является регулярной практикой при реконструкции оромандибулярной области. Точность VSP, безусловно, улучшила как эстетические, так и функциональные результаты за счет создания костных конструкций «правильной формы» и правильного их позиционирования [19–21]. Что касается послеоперационных осложнений в месте донорского участка, то предоперационное планирование и визуализация сосудов также играют важную роль в их снижении [22]. В нашей практике заживление донорского участка в области голени происходило первичным натяжением (для закрытия дефекта использовался свободный кожный лоскут), донорские участки в лопаточной области, в области передней и задней поверхности бедра заживали первично, дефект укрывался «на себя», осложнения не встречались.

Принимая во внимание все вышесказанное, чаще всего осложнения диагностированы при выполнении отсроченного реконструктивного этапа при реконструкции верхней челюсти, что может быть обусловлено большим объемом дефектов по вертикальному компоненту, наличием дефицита мягких тканей (сквозные дефекты), по сравнению с 1 группой. Осложнения в области нижней челюсти, вероятно, связаны с проведенным ранее курсами лучевой терапии (ранние осложнения выявлены в 29,4 % случаев, поздние — 8,8 %, из которых всем пациентам проводились курсы лучевой терапии в различных режимах), у 8,8 % был диагностирован остеорадионекроз. Данная группа пациентов особенно уязвима ввиду недостаточной нутритивной поддержки из-за проведенного ранее специализированного лечения (как правило, нутритивный статус этих пациентов низкий из-за отсутствия нормального акта жевания, глотания, формирования пищевого комка). Кроме того, развитие осложнений препятствует достижению удовлетворительного эстетического и функционального результата реконструкции, что часто требует выполнения дополнительных хирургических вмешательств. Вследствие чего, при выполнении отсроченных реконструктивных операций, необходимо как тщательное планирование основных хирургических этапов, так и сроков их выполнения. Безусловно, продолжительность отсроченного реконструктивного этапа зачастую меньше, чем одномоментного, однако авторы не учитывают техническую сложность выполнения

отсроченной реконструкции (обусловленную обширными дефектами, дефицитом мягких тканей и рубцовой деформацией, что требует выполнения обширных остеотомий, иссечения рубцовых тканей, забора больших кожно-жировых и костных лоскутов). Кроме того, необходимость достаточно продолжительного (от 2 недель) этапа планирования реконструктивной операции с использованием CAD/CAM-технологии в совокупности увеличивает время оказания реконструктивно-восстановительного лечения.

Говоря о сроках выполнения отсроченной реконструкции, необходимо брать во внимание отсутствие рецидива и прогрессирования заболевания, наличие осложнений, время их купирования после проведенного специализированного лечения. Оптимальные сроки отсроченной реконструкции отсутствуют, исходя из литературных данных. Так, J.H. Pang с соавт. (2018) утверждают, что удовлетворительные результаты отсроченной реконструкции верхней челюсти достижимы после завершения адьювантного лечения при условии качественной послеоперационной реабилитации посредством obturatora и использования аддитивных технологий на предоперационном этапе планирования реконструкции, однако большие временные рамки ассоциированы с высоким риском осложнений, связанных с наступающей рубцовой деформацией, нарушением топографической картины зоны дефекта и реципиентного русла (если выполнялась шейная лимфодиссекция) [9]. Продолжаются споры о том, является ли реконструкция абсолютно необходимой при дефектах I–II классов по классификации J.S. Brown. Иногда obturatora адекватно выполняет функцию ороназального разобщения. Однако большинство пациентов ощущают дискомфорт при глотании и речи. Пациенты, как правило, готовы к реконструкции, даже если ее результаты не оправдают их ожиданий. Также неоспоримо, что реконструкция абсолютно необходима в случае двустороннего и обширного дефекта. Группой ученых во главе с S.H. Yun (2020) рекомендовано отложить реконструкцию непосредственно после радикального курса ЛТ, а также выбирать сосуды-реципиенты вне зоны облучения, чтобы уменьшить вероятность послеоперационных осложнений [23]. Длительный период наблюдения в данном случае позволит уменьшить радиационно-индуцированный фиброз и повреждение эндотелия [24–25].

Выводы

Реконструкция дефектов челюстно-лицевой области является сложной задачей вследствие анатомо-топографических, технических, онкологических особенностей их проведения. Отсроченные

реконструктивно-пластические операции у больных опухолями челюстно-лицевой области позволяют достигать приемлемых функциональных и эстетических результатов, однако высокая частота послеоперационных осложнений заставляет искать новые решения и подходы к ведению данной группы пациентов. Большая частота осложнений в раннем послеоперационном периоде зафиксирована в группе пациентов с отсроченными реконструктивными операциями, что может быть связано с проведенным ранее специализированным противоопухолевым лечением, большим объемом выполняемой реконструктивной операции (вследствие протяженных и комбинированных дефектов у данной группы больных). Развитие отдаленных осложнений связано с проведением химиолучевой терапии и не связано с течением раннего послеоперационного периода. Неоспорима роль аддитивных технологий в достижении результатов реконструкции, однако отсутствуют данные о снижении частоты осложнений при применении VSP. Кроме того, до сих пор не определены оптимальные сроки проведения отсроченных реконструкций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом НИИ Онкологии Томского НИМЦ, протокол №5 от 06.02.2023.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Protocol No.5, 06.02.2023.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

This study was performed without funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Азовская Д.Ю. — идея публикации, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Кульбакин Д.Е. — сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных; Чойнзон Е.Л. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Шелупанов А.А. — статистический анализ, научное редактирование; Костюченко Е.Ю. — статистический анализ, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за

все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Azovskaya D.Yu. — proposed the idea for publication, processed the material, drafted the article, and analysed and interpreted the data;

Kulbakin D.E. — collected the material for the study, drafted the article, analysed and interpreted the data;

Chojnzonov E.L. — made critical revision of the manuscript to enhance the scientific value of the article and approved the final version of the manuscript;

Shelupanov A.A. — performed statistical analysis and critical revision;

Kostyuchenko E.Yu. — carried out the statistical analysis and scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. International Agency for Research on Cancer; 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населения России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239.-ISBN: 978-5-85502-283-4. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2022. Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 239.-ISBN: 978-5-85502-283-4. (In Rus)].
3. Thawani R., Kim M.S., Arastu A., et al. The contemporary management of cancers of the sinonasal tract in adults. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(1): 72-112.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21752>.
4. Поляков А.П., Ребрикова И.В. Современная онкологическая классификация дефектов верхней и нижней челюстей, комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. *Опухоли головы и шеи.* 2017; 7(4): 10-23.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-4-10-23>. [Polyakov A.P., Rebrikova I.V. Modern oncological classification of maxillary and mandibular defects, combined defects of the oral and maxillofacial region. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2017; 7(4): 10-23.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2017-7-4-10-23>. (In Rus)].
5. Патент № 2741240 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ выбора тактики замещения дефектов нижней челюсти при опухолевых заболеваниях: № 2020126353: заявл. 04.08.2020: опубл. 22.01.2021. Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзон, М.Р. Мухамедов, et al. Заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук («Томский НИМЦ»).-EDN: PICAZI. [The patent № 2741240 С1, the Russian Federation, А61В 17/00. Method for selecting the tactics of mandibular defect replacement in tumor diseases: № 2020126353: publ. 22.01.2021. Kulbakin D.E., Chojnzonov E.L., Mukhamedov M.R., et al. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.-EDN: PICAZI. (In Rus)].



© Д.В. Михеев, А.П. Чернякова, Н.В. Митюшкина, В.И. Тюрин,
 А.С. Никитина, К.А. Асадулаева, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов

Распространённость редких мутаций в гене *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Dmitry V. Mikheev, Alexandra P. Chernyakova, Natalia V. Mitiushkina, Vladislav I. Tyurin,
 Alisa S. Nikitina, Karimat A. Asadulaeva, Aglaya G. Iyevleva, Evgeny N. Imyanitov

The Spectrum of Uncommon *EGFR* Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer

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

Введение. Активирующие мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) — одна из основных мишеней таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Более 80 % всех мутаций *EGFR* составляют делеции в 19 экзоне и замена *L858R*. Оставшиеся 15–20 % представлены большим разнообразием более редких соматических вариантов *EGFR*. Редкие мутации менее изучены и связаны с разной чувствительностью к анти-*EGFR* терапии.

Цель. Анализ спектра редких мутаций в гене *EGFR* при НМРЛ у российских больных.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 3 187 случаев НМРЛ. В гистологическом опухолевом материале был выполнен поиск делеций в 19 экзоне, замена *L858R*, инсерции в 20 экзоне, миссенс-мутаций *T790M*, *L861Q*, *S768I* и *G719X* в гене *EGFR* при помощи комбинации ПЦР-методов и секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Мутации *EGFR* были обнаружены у 497 (15,6 %) пациентов. Варианты *ex19del* и *L858R* присутствовали в 425 из 497 (85,5 %) *EGFR*-позитивных случаев. Среди редких мутаций преобладали инсерции в 20 экзоне (44,9 %) и двойные мутации, представленные сочетанием двух редких или редкого и частого вариантов (25,6 %). Замены *G719X* и *S768I* обнаруживались преимущественно в комбинациях с другими вариантами. Частота мутаций *EGFR* была выше у женщин и у некурящих пациентов. Вместе с тем среди больных с редкими мутациями доля женщин оказалась значительно ниже, чем при НМРЛ с частыми мутациями (60,3 % и 78,7 % соответственно, $p = 0,0005$). Также для случаев с редкими мутациями оказался характерен более молодой возраст ($p = 0,009$).

Выводы. Доля редких вариантов в гене *EGFR* при НМРЛ составляет около 15 %, значительная часть из них приходится на инсерции в 20 экзоне *EGFR*. В 5 % всех НМРЛ с мутациями наблюдаются сочетания двух разных вариантов (двойные мутации). Редкие варианты *EGFR* чаще, чем делеции в 19 экзоне или замена *L858R*, встречаются у мужчин и у более молодых пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; редкие мутации *EGFR*; молекулярно-генетическая диагностика

Для цитирования: Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Никитина А.С., Асадулаева К.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Распространённость

Introduction. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene are one of the main objectives of targeted therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). More than 80 % of all *EGFR* mutations are deletions in exon 19 and the *L858R* substitution. The remaining 15–20 % are represented by a large number of rare somatic *EGFR* variants. Rare mutations are less well studied and are associated with variable sensitivity to anti-*EGFR* therapy.

Aim. To analyze the spectrum of uncommon *EGFR* mutations in Russian NSCLC patients.

Materials and methods. The study group consisted of 3 187 NSCLC cases. Deletions in exon 19, *L858R* substitutions, insertions in exon 20, missense variants *T790M*, *L861Q*, *S768I* and *G719X* in the *EGFR* gene were tested in histological tumor material using a combination of PCR methods and Sanger sequencing.

Results. *EGFR* mutations were detected in 497 (15.6 %) patients. The *ex19del* and *L858R* variants were present in 425 of 497 (85.5 %) *EGFR*-positive cases. Uncommon mutations were dominated by insertions in exon 20 (44.9 %) and double mutations represented by a combination of two rare or rare and frequent variants (25.6 %). *G719X* and *S768I* substitutions were found predominantly in combinations with other variants. The frequency of *EGFR* mutations was higher in women and in nonsmoking patients. However, among patients with rare mutations, the proportion of women was significantly lower than in NSCLC with two common *EGFR* variants (60.3 % and 78.7 %, respectively, $p = 0.0005$). Cases with uncommon mutations were characterized by a younger age ($p = 0.009$).

Conclusion. Uncommon variants account for about 15 % of all *EGFR* mutations in NSCLC. The most frequent type of uncommon mutations are insertions in exon 20. Combinations of two different variants (double mutations) are observed in 5 % of *EGFR*-mutated cases. Compared to exon 19 deletions or *L858R*, rare *EGFR* variants occur more frequently in males and in younger patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; uncommon *EGFR* mutations; molecular-genetic diagnostics

For Citation: Dmitry V. Mikheev, Alexandra P. Chernyakova, Natalia V. Mitiushkina, Vladislav I. Tyurin, Alisa S. Nikitina, Karimat A. Asadulaeva, Aglaya G. Iyevleva,

редких мутаций в гене *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1115-1121.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121

Evgeny N. Imyanitov. The spectrum of uncommon *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1115-1121. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121

✉ Контакты: Михеев Дмитрий Владимирович, dmitryvladimirovich@internet.ru

Введение

Мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) являются вторым по частоте, после мутаций *KRAS*, «драйверным» онкогенным событием при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ), и одной из основных мишеней таргетной терапии НМРЛ. Они локализуются в киназном домене *EGFR* (экзоны 18-21), сопровождаются лиганд-независимой активацией нижележащих внутриклеточных сигнальных путей, стимуляцией пролиферации и канцерогенеза. Разные типы мутаций приводят к неодинаковым конформационным изменениям белка, и поэтому могут отличаться по степени активации киназной функции *EGFR* и способности рецептора связываться с лекарственными препаратами [1]. Повреждения *EGFR* встречаются у 12–20 % пациентов европеоидной расы и у 30–50 % больных азиатского происхождения [2, 3]. «Классические» активирующие мутации *EGFR* при НМРЛ представлены двумя типами нарушений: делециями в 19 экзоне и заменой *L858R* в 21 экзоне. Эти повреждения составляют более 80 % выявляемых мутаций, связаны с хорошим клиническим ответом на ингибиторы *EGFR* и включены во все используемые для молекулярной диагностики НМРЛ тест-системы. Они встречаются преимущественно в аденокарциномах, значительно чаще обнаруживаются у женщин и у некурящих пациентов [4]. Ещё одна клинически значимая разновидность мутаций — замена *T790M*. Этот вариант обуславливает резистентность к ингибиторам *EGFR* 1 и 2 поколений и обнаруживается в 40–50 % НМРЛ после прогрессирования на фоне терапии этими препаратами, хотя может иногда присутствовать и в первичной опухоли [5]. До 5–10 % всех мутаций *EGFR* приходится на инсерции в 20 экзоне. Описано множество разных типов инсерций, при этом большинство из них связаны с резистентностью к тирозинкиназным ингибиторам (ТКИ) *EGFR* двух первых поколений [6]. Для лечения таких пациентов в настоящее время одобрены необратимый киназный ингибитор мобоцетиниб и биспецифическое анти-*EGFR* и анти-MET антитело амивантамаб [7]. К более редким повторяющимся разновидностям мутаций относятся миссенс-варианты *E709X* (экзон 18), *G719X* (экзон 18), *S768I* (экзон 20) и *L861Q* (экзон 21). Эти мутации практически не представлены в большинстве клинических исследо-

ваний III фазы, в которых сравнивались разные поколения ТКИ *EGFR* или ТКИ и химиотерапия. Их клинико-эпидемиологические особенности также изучены меньше, чем свойства *ex19del+* и *L858R+* опухолей. Недавно Borgeaud с соавт. обобщили ретроспективные сведения о лекарственной чувствительности НМРЛ с нетипичными мутациями и показали, что эффективность ингибиторов *EGFR* 1-3 поколений сильно варьирует в зависимости от разновидности мутации. Максимальные показатели объективного ответа в случае замен *G719X* и *S768I* наблюдались для афатиниба ($\approx 50\%$), а при мутации *L861Q* — для осимертиниба (75 %) [8]. Целью данного исследования стал анализ встречаемости частых и редких мутаций *EGFR* при НМРЛ и связанных с ними клинико-демографических особенностей у российских пациентов.

Материалы и методы

Исследуемую группу составили 3 187 случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) (преимущественно аденокарцином) от пациентов, которым в марте-декабре 2023 г. было выполнено молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Медиана возраста больных составила 65 лет (диапазон: 18–92 г.), доля пациентов мужского пола была 66,7 %. Выделение ДНК из архивного гистологического опухолевого материала осуществлялось после мануальной микродиссекции по описанному ранее протоколу [9]. Всем пациентам был выполнен поиск самых частых (к которым были отнесены делеции в 19 экзоне и замены *L858R*) и более редких (инсерций в 20 экзоне, замен *T790M*, *L861Q*, *S768I*, *G719X*) мутаций в гене *EGFR*. Скрининг делеций в 19 экзоне, инсерций в 20 экзоне и точечных мутаций в 18 экзоне осуществлялся при помощи анализа плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (high resolution melting analysis, HRMA). ПЦР-продукты, демонстрирующие отличия в профилях кривых плавления в 19 и 20 экзонах, подвергались электрофорезу в 20 % полиакриламидном геле для подтверждения присутствия делеций/инсерций. Для детекции точечных мутаций *L858R*, *L861Q*, *T790M* и *S768I* использовалась аллель-специфическая ПЦР. Верификация мутаций в 18 экзоне, обнаруженных при помощи HRMA, выполнялась при помощи секвенирования по Сэнгеру и/или аллель-дискриминационной ПЦР. Секвенирование

по Сэнгеру также применялось для образцов с выявленными при HRMA отличиями в профилях плавления в 19 или 20 экзонах *EGFR*, не содержащих делеции/инсерции. В образцах с низким содержанием опухолевых клеток (< 1 %) или в случаях с промежуточными результатами, по данным аллель-специфической ПЦР, дополнительно использовался более чувствительный метод — цифровая каплевая ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR). Использованные праймеры, зонды и условия реакций представлены в таблице (см. приложение online).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования python для работы со свободно распространяемым пакетом SciPy. Для анализа применялись следующие статистические критерии: критерий Шапиро – Уилка для проверки исследуемых распределений на нормальность; U-критерий Манна – Уитни для анализа различий в распределении групп пациентов по возрасту; точный критерий Фишера и Хи-квадрат Пирсона для оценки значимости статуса курения и пола среди пациентов с частыми и редкими мутациями гена *EGFR*. Везде, где это представлялось возможным, был использован двухсторонний вариант критерия.

Результаты

Мутации *EGFR* были обнаружены у 497 (15,6 %) пациентов. Делеции в 19 экзоне (n = 260) или миссенс-вариант *L858R* (n = 165) присутствовали в 425 из этих 497 случаев (85,5 %). Спектр выявленных мутаций представлен в табл. 1 и на рис. 1. Следующим по частоте после *ex19del* и *L858R* типом мутаций оказались инсерции в 20 экзоне *EGFR*. Они были обнаружены в 35 НМРЛ, что составило 7,0 % от общего числа *EGFR*-позитивных случаев. Более чем один раз также были детектированы замены *G719X* (n = 11), *L861Q* (n = 10), *S768I* (n = 9), *T790M* (n = 9), *E709A/K* (n = 5), *L747P* (n = 2), вариант *E709_T710delinsD* (n = 2). У 26/497 (5,2 %) пациентов наблюдались двойные мутации *EGFR*, причем половина из них представляла собой сочетание двух редких вариантов. Например, у 5 больных встретилось сочетание вариантов *G719X* и *S768I*, а у трёх — *E709A* и *G719X*. Варианты *G719X*, *S768I* и *E709A/K* обнаруживались преимущественно в составе двойных мутаций (в 9/11, 7/9 и 5/5 случаях соответственно). У 9 пациентов одним из двух повреждений *EGFR* была известная мутация резистентности к ингибиторам *EGFR* первых поколений — *T790M*. В семи из этих случаев имелась информация о типе протестированного материала и предшествующем лечении: у трёх больных *T790M* присутствовала в первичной

опухоли (*L858R+T790M*: n = 2; *L861Q+T790M*: n = 1), а у четырёх обнаружилась в материале рецидива после терапии афатинибом/гефитинибом (*ex19del+T790M*: n = 2, *L858R+T790M*: n = 2).

Возраст начала заболевания, пол пациентов и статус курения были сопоставлены в *EGFR*-негативных и *EGFR*-позитивных случаях, а также в НМРЛ с частыми и редкими мутациями (табл. 2). К группе частых мутаций были отнесены варианты *ex19del*, *L858R* и 4 случая сочетания данных мутаций с вторичной мутацией *T790M*. Все остальные типы мутаций, за исключением двух случаев *ex19del+T790M* с неизвестным статусом *T790M*, считались редкими.

Таблица 1. Перечень всех обнаруженных мутаций *EGFR*

Table 1. List of all detected *EGFR* mutations

| Тип мутации | Экзон | Количество случаев |
|-------------------------|-------|--------------------|
| <i>ex19del</i> | 19 | 256 |
| <i>L858R</i> | 21 | 157 |
| <i>ex20ins</i> | 20 | 35 |
| <i>L861Q</i> | 21 | 8 |
| <i>L858R+T790M</i> | 20+21 | 4 |
| <i>ex19del+T790M</i> | 19+21 | 4 |
| <i>S768I</i> | 20 | 2 |
| <i>L747P</i> | 19 | 2 |
| <i>G719C+S768I</i> | 18+20 | 2 |
| <i>G719A+S768I</i> | 18+20 | 2 |
| <i>E709_T710delinsD</i> | 18 | 2 |
| <i>V774L</i> | 20 | 1 |
| <i>K714E</i> | 18 | 1 |
| <i>K713T</i> | 18 | 1 |
| <i>G719P</i> | 18 | 1 |
| <i>G719A</i> | 18 | 1 |
| <i>R748T</i> | 19 | 1 |
| <i>ex19ins</i> | 19 | 1 |
| <i>I780M</i> | 20 | 1 |
| <i>H773L+V774M</i> | 20 | 1 |
| <i>D770G</i> | 20 | 1 |
| <i>E709K+S720F</i> | 18+18 | 1 |
| <i>E709A+K713T</i> | 18+18 | 1 |
| <i>E709A+G719S</i> | 18+18 | 1 |
| <i>E709A+G719C</i> | 18+18 | 1 |
| <i>E709A+G719A</i> | 18+18 | 1 |
| <i>G719R+S768I</i> | 18+20 | 1 |
| <i>S768I+L858R</i> | 18+21 | 1 |
| <i>L703V+L858R</i> | 18+21 | 1 |
| <i>G719A+L861Q</i> | 18+21 | 1 |
| <i>D761Y+L858R</i> | 19+21 | 1 |
| <i>S768I+V769L</i> | 20+20 | 1 |
| <i>L861Q+T790M</i> | 20+21 | 1 |
| <i>G779C+L858R</i> | 20+21 | 1 |

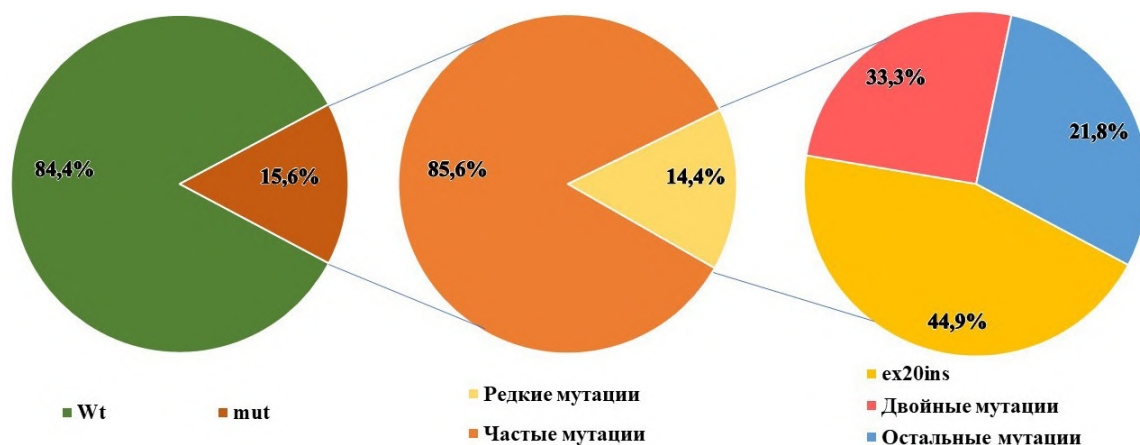


Рис. 1. Спектр выявленных мутаций *EGFR*
Fig. 1. Spectrum of detected *EGFR* mutations

Таблица 2. Клинические характеристики *EGFR*-положительных и -негативных случаев НМРЛ
Table 2. Clinical characteristics of *EGFR*-positive and -negative NSCLC cases

| Характеристика | Мутации <i>EGFR</i> | | Значимость (p) | Тип мутаций <i>EGFR</i> * | | Значимость (p) |
|-----------------------|---------------------|--------------|----------------|---------------------------|-------------|----------------|
| | нет | есть | | Частые | Редкие | |
| Возраст | | | | | | |
| Медиана (диапазон) | 65 (18-90) | 67 (30-92) | 0,0001 | 67 (30-92) | 64 (36-85) | 0,009 |
| ≤ 40 (n = 67) | 54 (80,6 %) | 13 (19,4 %) | | 10 (76,9 %) | 3 (23,1 %) | |
| 41-50 (n = 215) | 184 (85,6 %) | 31 (14,4 %) | | 24 (77,4 %) | 7 (22,6 %) | |
| 51-60 (n = 669) | 580 (86,7 %) | 89 (13,3 %) | | 73 (82,1 %) | 15 (16,8 %) | |
| 61-70 (n = 1468) | 1261 (85,9 %) | 207 (14,1 %) | | 169(81,6 %) | 38 (18,4 %) | |
| >70 (n = 768) | 611 (79,6 %) | 157 (20,4 %) | | 141(89,8 %) | 15 (9,5 %) | |
| Пол | | | | | | |
| Мужчины (n = 2191) | 2069 (94,4 %) | 122 (5,6 %) | < 0,0001 | 89 (21,3 %) | 31 (39,7 %) | 0,0005 |
| Женщины (n = 996) | 621 (62,4 %) | 375 (37,6 %) | | 328 (78,7 %) | 47 (60,3 %) | |
| Статус курения | | | | | | |
| Курящие (n = 430) | 402 (93,5 %) | 28 (6,5 %) | < 0,0001 | 25 (20,7 %) | 3 (13,0 %) | 0,3991 |
| Некурящие (n = 433) | 315 (72,7 %) | 118 (27,3 %) | | 96 (79,3 %) | 20 (87,0 %) | |
| Нет данных (n = 2324) | | | | | | |
| Всего | 2690 | 497 | | 417 | 78 | |

*2 НМРЛ с сочетанием ex19del и T790M были исключены из анализа.

Таблица 3. Клинические характеристики НМРЛ с основными типами мутаций *EGFR*
Table 3. Clinical characteristics of NSCLC with different types of *EGFR* mutations

| Характеристика | Тип мутаций <i>EGFR</i> | | | | Значимость (p) |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| | <i>Ex19del</i> (n = 256) | <i>L858R</i> (n = 157) | <i>Ex20ins</i> (n = 35) | Двойные мутации (n = 20) | |
| Возраст | | | | | |
| Медиана (диапазон) | 67 (30-92) | 68 (36-88) | 64 (36-78) | 65 (40-78) | 0,0114 (<i>L858R</i> vs. <i>ex20ins</i>) 0,037 (<i>L858R</i> vs. двойные) |
| <70 | 162 (63,3 %) | 89 (56,7 %) | 27 (77,1 %) | 18 (90,0 %) | 0,0075 |
| ≥70 | 94 (36,7 %) | 68 (43,3 %) | 8 (22,8 %) | 2 (10,0 %) | |
| Пол | | | | | |
| Мужчины | 56 (21,9 %) | 33 (21,0 %) | 13 (37,1 %) | 9 (45,0 %) | 0,0222 |
| Женщины | 200 (78,1 %) | 124 (79,0 %) | 22 (62,9 %) | 11 (55,0 %) | |
| Статус курения | | | | | |
| Курящие | 15 (22,7 %) | 10 (18,9 %) | 0 (0 %) | 3 (42,9 %) | 0,1522 |
| Некурящие | 51 (77,3 %) | 43 (81,1 %) | 11 (100 %) | 4 (57,1 %) | |

Таблица 4. Распределение пациентов с разным статусом *EGFR* по полу в зависимости от анамнеза курения

Table 4. Distribution of cases with and without *EGFR* mutations according to smoking status

| Пол | Мутации <i>EGFR</i> | | Значимость (p) |
|-------------------|---------------------|-------------|----------------|
| | нет | есть | |
| Некурящие | | | |
| Мужчины (n = 186) | 166 (89,3 %) | 20 (10,8 %) | < 0,0001 |
| Женщины (n = 247) | 149 (60,3 %) | 98 (39,7 %) | |
| Курящие | | | |
| Мужчины (n = 395) | 375 (94,9 %) | 20 (5,1 %) | < 0,0001 |
| Женщины (n = 35) | 27 (77,1 %) | 8 (22,9 %) | |

Медиана возраста пациентов с мутациями *EGFR* достоверно отличалась от таковой у больных без мутации (67 лет vs. 65 лет соответственно, $p = 0,0001$, табл. 2). В случаях с редкими вариантами она была ниже, чем в группе частых мутаций (64 года vs. 67 лет, $p = 0,0093$). Делеции в 19 экзоне и замена *L858R* чаще встречались у более пожилых пациентов, а инсерции в 20 экзоне и двойные мутации — у более молодых. Так, доля больных старше 70 лет составила в этих группах 36,7 %, 43,3 %, 22,8 % и 10,0 % соответственно ($p = 0,0222$) (табл. 3).

EGFR-позитивные опухоли достоверно чаще встречались у женщин, чем у мужчин, и у некурящих больных, по сравнению с курильщиками ($p < 0,0001$ для обоих сравнений, табл. 2). Ассоциация с женским полом сохранялась вне зависимости от статуса курения (табл. 4).

Среди пациентов с частыми мутациями *EGFR* доля женщин оказалась значительно выше (78,7 %), чем среди больных с редкими вариантами (60,3 %) ($p = 0,0005$) (табл. 2, 3).

Обсуждение

В результате исследования был охарактеризован спектр мутаций в киназном домене гена *EGFR* в 3 187 последовательных случаях НМРЛ. Общая частота выявленных мутаций составила 15,6 %. Наиболее частые варианты *ex19del* и *L858R* изолированно или в комбинации с другими вариантами обнаружались в 425/3187 (13,3 %) опухолей. На долю редких вариантов пришлось примерно 15 % от всех выявленных мутаций, что соответствует данным в других популяциях [2, 10]. Существенная часть редких мутаций была представлена инсерциями в 20 экзоне (44,9 %). Ещё четверть (25,6 %) пришлась на двойные мутации, т. е. сочетания двух повреждений гена в одной опухоли. Миссенс-варианты *E709A/K*, *G719X* и *S768I* почти всегда обнаруживались именно в составе двойных мутаций, чаще всего встречались комбинации *G719X+S768I* и *E709A+G719X*. Вариант *T790M*, вызывающий

резистентность к gefитинибу, эрлотинибу и афатинибу, также был обнаружен исключительно в комбинации с другими мутациями. В 3 из 7 случаев замена *T790M* имела первичный характер, т. е. присутствовала в значительной фракции в ткани опухоли до лечения. Такие случаи могут характеризоваться худшим прогнозом [11, 12]. Предполагается, что двойные мутации в онкогенах, расположенные на одном аллеле (*in cis*), представляют собой сочетание двух «слабых» драйверных событий, которые сами по себе не имеют сильного онкогенного потенциала, а вместе оказывают аддитивный или синергетический эффект [13, 14].

В целом присутствие мутаций *EGFR*, как и во многих исследованиях в других популяциях, ассоциировалось с женским полом и с негативным статусом курения [4]. Связь с женским полом сохранялась среди некурящих и курящих пациентов (табл. 4). У некурящих женщин мутации *EGFR* обнаружались в 39,7 % случаев. Вместе с тем НМРЛ с частыми и редкими мутациями сильно отличались по распределению полов: среди больных с редкими мутациями доля мужчин оказалась существенно выше ($p = 0,0005$). Меньше всего женщин было среди случаев НМРЛ с мутациями *G719X*: 3/11 (27,3 %). Эти результаты согласуются с описанными в некоторых других исследованиях особенностями нетипичных мутаций *EGFR* [15, 16].

В нашем исследовании пациенты с мутациями *EGFR* отличались старшим возрастом, по сравнению с *EGFR*-негативными случаями. При анализе разных типов мутаций по отдельности выяснилось, что больший возраст характерен для частых мутаций, в особенности для *L858R*, в то время как пациенты с инсерциями в 20 экзоне и двойными мутациями, напротив, в среднем моложе (табл. 3). Рост частоты замены *L858R* с возрастом был ранее продемонстрирован в крупном исследовании частых мутаций *EGFR* у российских пациентов [17]. Тенденция к большей встречаемости нетипичных мутаций у молодых пациентов также отмечалась в некоторых работах [16, 18, 19].

Заключение

Доля различных редких вариантов в гене *EGFR* при НМРЛ у российских пациентов суммарно составляет около 15 %, почти половина из них приходится на инсерции в 20 экзоне *EGFR*. Примерно 5 % от всех выявляемых повреждений *EGFR* составляют двойные мутации, представляющие собой сочетание двух нетипичных или одной частой и одной редкой мутации. Опухоли легкого с редкими вариантами *EGFR* отличаются по демографическим характеристикам от случаев с делециями в 19 экзоне и заменой *L858R* — они чаще встречаются у мужчин и у более молодых пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 24-45-10014.

Financing

The study was funded by Russian Science Foundation (grant №24-45-10014).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Работа проведена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом (выписка № 3/274, протокол № 23 от 28.09.22).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, 2013 edition. The work was carried out in the Laboratory of Molecular Oncology of the Federal State Budgetary Institution, the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The local ethical committee approved the work (statement No. 3/274, protocol No. 23 dated 28/09/22).

Участие авторов

Михеев Д.В., Имянитов Е.Н. — концепция и дизайн исследования;

Чернякова А.П., Асадулаева К.А., Михеев Д.В. — сбор и обработка клинического материала;

Иевлева А.Г., Никитина А.С., Митюшклина Н.В., Тюрин В.И. — молекулярно-генетический анализ;

Михеев Д.В., Иевлева А.Г. — анализ результатов, подготовка и редактирование рукописи.

Authors' contribution

Mikheev D.V., Imyanitov E.N. — study conception and design;

Chernyakova A.P., Asadulaeva K.A., Mikheev D.V. — collection and processing of clinical material;

Iyevleva A.G., Nikitina A.S., Mitiushkina N.V., Tyurin V.I. — molecular-genetic analysis;

Mikheev D.V., Iyevleva A.G. — data interpretation, manuscript preparation and editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoshikawa S., Kukimoto-Niino M., Parker L., et al. Structural basis for the altered drug sensitivities of non-small cell lung cancer-associated mutants of human epidermal growth factor receptor. *Oncogene*. 2013; 32(1): 27-38.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2012.21>.
2. Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020; 61: 167-179.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015>.
3. Li K., Yang M., Liang N., Li S. Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). *Oncol Rep.* 2017; 37(3): 1347-1358.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2017.5409>.
4. Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7(48): 78985-78993.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
5. Camidge D.R., Pao W., Sequist L.V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(8): 473-481.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.104>.
6. Zwierenga F., van Veggel B.A.M.H., van den Berg A., et al. A comprehensive overview of the heterogeneity of EGFR exon 20 variants in NSCLC and (pre)clinical activity to currently available treatments. *Cancer Treat Rev.* 2023; 120(Sep): 102628.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102628>.
7. Ou S.H.I., Prawitz T., Lin H.M., et al. Efficacy of mobocertinib and amivantamab in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertions previously treated with platinum-based chemotherapy: an indirect treatment comparison. *Clin Lung Cancer.* 2024; 25(3): e145-e152. e3.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.11.011>.
8. Borgeaud M., Parikh K., Banna G.L., et al. Unveiling the landscape of uncommon EGFR mutations in NSCLC-A systematic review. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(7): 973-83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.03.016>.
9. Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., et al. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol.* 2013; 30(3): 686.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0686-5>.
10. Hou J., Li H., Ma S., et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomark Res.* 2022; 10(1): 21.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00372-6>.
11. Beau-Faller M., Pencreach E., Leduc C., et al. Independent prognostic value of ultra-sensitive quantification of tumor pre-treatment T790M subclones in EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by first/second generation TKI, depends on variant allele frequency (VAF): Results of the French cooperative thoracic intergroup (IFCT) biomarkers France project. *Lung Cancer.* 2020; 140: 19-26.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.013>.
12. Matsumoto Y., Kawaguchi T., Watanabe M., et al. Prognostic impact of pretreatment T790M mutation on outcomes for patients with resected, EGFR-mutated, non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2022; 22(1): 775.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09869-7>.
13. Chen Z., Feng J., Saldivar J.S., et al. EGFR somatic doublets in lung cancer are frequent and generally arise from a pair of driver mutations uncommonly seen as singlet mu-

- tations: one-third of doublets occur at five pairs of amino acids. *Oncogene*. 2008; 27(31): 4336-4343.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2008.71>.
14. Yavuz B.R., Tsai C.J., Nussinov R., Tuncbag N. Pan-cancer clinical impact of latent drivers from double mutations. *Commun Biol*. 2023; 6(1): 202.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04519-5>.
 15. Kobayashi Y., Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016; 107(9): 1179-1186.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
 16. Wu S.G., Chang Y.L., Yu C.J., et al. Lung adenocarcinoma patients of young age have lower EGFR mutation rate and poorer efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *ERJ open Res*. 2017; 3(3).-DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2016>.
 17. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., et al. Distribution of EGFR mutations in 10,607 Russian patients with lung cancer. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20(4): 401-406.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0213-4>.
 18. Morita C., Yoshida T., Shirasawa M., et al. Clinical characteristics of advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR exon 20 insertions. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 18762.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98275-3>.
 19. Wang T., Cao J., Song Q., et al. Structure-based classification of EGFR mutations in operable pre-invasive and invasive non-small cell lung cancer: a cross-sectional study. *J Thorac Dis*. 2022; 14(9): 3508-3516.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1054>.
- Поступила в редакцию / Received / 03.07.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 15.07.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дмитрий Владимирович Михеев / Dmitry V. Mikheev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-7100-8235>, SPIN: 6381-1614.

Александра Павловна Чернякова / Alexandra P. Chernyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0209-3410>, SPIN: 7316-5597.

Наталья Владимировна Митюшкина / Natalya V. Mitiushkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-3191>, SPIN: 3304-2513.

Владислав Ильич Тюрин / Vladislav I. Tyurin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0157-5952>, SPIN: 2446-9691.

Алиса Сергеевна Никитина / Alisa S. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9860-0771>.

Каримат Амирхановна Асадулаева / Karimat A. Asadulaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4203-6306>.

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.





© К.Д. Бадаев, А.Е. Михнин, Н.Е. Левченко, С.М. Ергян, О.Ю. Мамонтов,
Т.С. Ланков, В.И. Шабинская, А.И. Муртазин, Е.В. Левченко

Пути лимфогенного метастазирования у оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого с pN1-N3 положительным статусом и моделирование рисков при лобспецифической лимфодиссекции

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kirill D. Badaev, Alexandr E. Mikhnin, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Timur S. Lankov, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Evgeny V. Levchenko

Pathways of Lymphogenic Metastasis in Operated Patients with P1-N3 Positive Non-Small Cell Lung Cancer and Modelling of Risk in Lobe-Specific Lymph Dissection

N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Систематизация данных о путях лимфогенного метастазирования, частоте поражения различных групп лимфатических узлов легкого и средостения, а также определение групп лимфатических узлов, удаление которых не сопровождается увеличением онкологической пользы для пациента и может быть пересмотрено.

Материалы и методы. Данное ретроспективное исследование проводилось с ноября 2021 г. по сентябрь 2023 г. в отделении торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. Исследование выполнено после положительного решения на его проведение ЛЭК. Выборка проводилась среди всех пациентов, которые получили хирургическое лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого и имели pN1-pN3, по результатам планового патоморфологического исследования. В анализ было включено 272 человека.

Результаты. Получены и изложены данные о частоте поражений каждой из групп лимфатических узлов легкого и средостения в зависимости от долевого расположения первичной опухоли. На основании полученных данных сформированы модели оптимизированной долеспецифической лимфатической диссекции с минимальными рисками оставления метастатически пораженных лимфатических узлов в организме пациента.

Выводы. Имеется закономерность метастатического поражения лимфатических коллекторов легкого и средостения для каждой доли правого и левого легкого при немелкоклеточном раке легкого. Предложенная модель лобспецифической лимфодиссекции, основанная на данных рутинного предоперационного неинвазивного стадирования в высокоспециализированном стационаре, может рассматриваться для уменьшения времени операции, операционной травмы у больных немелкоклеточным раком легкого (сТ<2aN0) с ограниченными функциональными резервами и для дальнейшего проспективного изучения. Отдельно необходимо подчеркнуть необходимость обязательного удаления #3a группы при выполнении ипсилатеральной лимфатической диссекции при локализации первичной опухоли в верхней и средней долях.

Introduction. Systematization of data on the pathways of lymphogenic metastasis, the frequency of lesions of various groups of lymph nodes in the lung and mediastinum, as well as the definition of groups of lymph nodes, removal of which does not increase the oncological benefit to the patient and can be revised.

Materials and Methods. This retrospective study was conducted from November 2021 to September 2023 at the Department of Thoracic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology. The study was conducted after the local ethical committee gave its approval. Samples were collected from all patients who underwent surgery for non-small cell lung cancer (NSCLC) and had pN1-pN3 according to the results of a planned pathomorphology study. The analysis included 272 people.

Results. Data were obtained and presented on the frequency of involvement of each group of pulmonary and mediastinal lymph nodes according to the lobular location of the primary tumor. Based on the data obtained, models of optimized lobe-specific lymphatic dissection with minimal risk of leaving metastatic lymph nodes in the patient's body have been developed.

Conclusion. There is a pattern of metastatic lesion of the lymphatic collectors of the lung and mediastinum for each lobe of the right and left lung in NSCLC. The proposed model of lobe-specific lymph node dissection, based on data from routine preoperative noninvasive staging in a highly specialized hospital, can be considered to reduce operative time and surgical trauma in patients with NSCLC (сТ<2aN0) with limited functional reserves and for further prospective study. It is also important to emphasize the need for mandatory removal of group #3a when performing ipsilateral lymphatic dissection with primary tumor localization in the upper and middle lobes.

Ключевые слова: рак легкого; хирургическое лечение рака легкого; дольспецифическая лимфодиссекция; лобспецифическая лимфатическая диссекция

Для цитирования: Бадаев К.Д., Михнин А.Е., Левченко Н.Е., Ергян С.М., Мамонтов О.Ю., Ланков Т.С., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Левченко Е.В. Пути лимфогенного метастазирования у оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого с pN1-N3 положительным статусом и моделирование рисков при лобспецифической лимфодиссекции. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1122-1131.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1122-1131

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

Keywords: lung cancer; surgical treatment of lung cancer; dolespecific lymphodissection; lobe-specific lymphatic dissection

For Citation: Kirill D. Badaev, Alexandr E. Mikhnin, Nikita E. Levchenko, Stepan M. Ergnyan, Oleg Yu. Mamontov, Timur S. Lankov, Viktoria I. Shabinskaya, Azat I. Murtazin, Evgeny V. Levchenko. Pathways of lymphogenic metastasis in operated patients with P1-N3 positive non-small cell lung cancer and modelling of risk in lobe-specific lymph dissection. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1122-1131. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1122-1131

Актуальность

Рак легкого (РЛ) является лидирующим по заболеваемости и смертности среди злокачественных заболеваний [1, 2]. По статистическим данным, в Российской Федерации в 2022 г. на I–II стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится только 29,2 %, III стадия составляет 27,9 %, IV стадия — 42,2 % [3, 4]. Таким образом, учитывая неоперабельность III стадии [5, 6], менее 57 % пациентов могут подлежать хирургическому лечению. С учетом непереносимости оперативного вмешательства пациентами пожилого возраста с выраженной сопутствующей патологией и ограниченными функциональными резервами, операбельные пациенты составляют меньшую когорту пациентов из общего количества пациентов с диагнозом НМРЛ. «Золотой стандарт» объема хирургического вмешательства не претерпел изменений на протяжении последних десятилетий — пациентам от IA стадии до IIIВ стадии показана лобэктомия или пневмонэктомия с систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией (СМЛ) [3]. Единый стандарт объема лимфодиссекции связан с отсутствием высокочувствительных неинвазивных методов определения наличия опухолевых клеток в лимфатических узлах (ЛУ) [8, 9] и невозможностью точного определения путей лимфатического оттока от пораженной доли [10]. Данные обстоятельства препятствуют широкому внедрению лоб-специфической лимфодиссекции (ЛСЛ) [11] без риска оставления пораженных ЛУ в средостении. В то же время результаты пилотных исследований изучения безрецидивной и общей выживаемости при начальных формах НМРЛ свидетельствуют об отсутствии преимуществ СМЛ над ЛСЛ [10, 11, 12]. Считается, что данный объем лимфодиссекции может быть применим к небольшим периферическим новообразованиям (до 2 см) у пациентов с выраженной сопутствующей патологией [13, 14]. Общеизвестно, что расширение объема операции данной категории больных сопряжено с увеличением риска развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений [15, 16].

Критики ЛСЛ в качестве аргументов приводят отсутствие точных долевого групповых распределений ЛУ легких и средостения, а также отсутствие единых подходов к пред- и интраоперационному определению путей лимфатического дренирования [17]. В то же время данные некоторых исследований, в которых авторы утверждают о недопустимости выполнения ЛСЛ, свидетельствуют о казуистически редком, либо полном отсутствии поражения некоторых групп ЛУ (3а, 3р, 8, 9) [18]. Продолжающиеся дискуссии о допустимости выполнения ЛСЛ свидетельствуют об отсутствии единого мнения в решении данного вопроса [7, 17].

Таким образом, дальнейшее изучение вопроса лимфогенного опухолевого распространения [19–21], получение новых данных и использование передовых методов высокоточной диагностики [22, 23] путей лимфатического оттока является актуальной задачей, решение которой может снизить онкологические и хирургические риски. Цели исследования — систематизация данных о путях лимфогенного метастазирования, частоте поражения различных групп ЛУ легкого и средостения, а также определение групп ЛУ, удаление которых не сопровождается увеличением онкологической пользы для пациента и может быть пересмотрено.

Материалы и методы

Данное проспективное исследование проводилось с ноября 2021 г. по сентябрь 2023 г. в отделении торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. Исследование выполнено после положительного решения на его проведение ЛЭК. Выборка проводилась среди всех пациентов, которые получили хирургическое лечение по поводу НМРЛ. Пациенты, получившие хирургическое лечение, но не имевшие поражения регионарных ЛУ клетками злокачественной опухоли включены не были. В исследуемую группу отобраны пациенты с подтвержденным послеоперационным патогистологическим опухолевым поражением внутригрудных ЛУ (pN1, pN2 и pN3). Данные пациенты были внесены в

базу и обработаны с использованием программ Excel и Stattech.

Для выявления статистически значимых различий данных был использован Хи-квадрат Пирсона. Точками интереса были выбраны: пол пациента, возраст, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, объем лимфодиссекции, результаты патоморфологического исследования с групповым распределением ЛУ и дальнейшей стратификацией.

Результаты

Была проанализирована медицинская документация 272 пациентов, из них 67 (24,64 %) женщин и 205 (75,36 %) мужчин. Средний возраст составил 60,98 лет. Все пациенты имели патоморфологическое подтверждение опухолевого поражения внутригрудных ЛУ N1-N3 коллектора.

В 126 (46,3 %) случаях опухоли являлись плоскоклеточным РЛ, в 111 (40,8 %) — аденокарциномой, в 23 (8,4 %) — нейроэндокринным РЛ. Также встречались карциносаркомы (2), аденосквамозный РЛ (1), муцинозный РЛ (6) и 1 саркоматоидная опухоль легкого.

Выполнялись следующие объемы резекций легочной паренхимы у пациентов: лобэктомия — 108 (39,7 %), пневмонэктомия — 54 (19,9 %), бронхопластическая лобэктомия — 53 (19,5 %), бронхангиопластическая лобэктомия — 27 (9,9 %), трахеобронхопластика — 14 (5,1 %), билобэктомия — 12 (4,4 %), сегментэктомия — 4 (1,4 %). Общее количество пациентов с pN1+ статусом — 96 (35,3 %), pN2+ статусом — 156 (57,4 %), pN3+ статусом — 20 (7,4 %).

Лимфатическая диссекция во всех случаях выполнена в объеме систематической ипсилатеральной — 167 (61,4 %). Пациентам с клинической стадией ПА и выше (ПА — 7, ПВ — 7, ПША — 10, ПШВ — 16) в 40 (14,7 %) случаях выполнена расширенная ипсилатеральная лимфодиссекция (РИЛЛ). При РИЛЛ при левосторонней локализации первичной опухоли (ПО) в объем лимфодиссекции входило дополнительное удаление #4R группы, при правосторонней локализации ПО — #4L, #1R групп.

По топографическому расположению первичная опухоль (ПО) определялась в верхней доле правого легкого у 102 (37,5 %), в средней доле правого легкого — у 14 (5,1 %), в нижней доле правого легкого — у 53 (19,5 %), в верхней доле левого легкого — у 73 (26,8 %), в нижней доле левого легкого — у 30 пациентов (11,0 %).

Поражение региональных ЛУ при расположении ПО в верхней доле правого легкого было следующим: pN1 — у 33 пациентов (32,4 %), pN2 — у 57 (55,9 %), pN3 — у 12 (11,8 %). При расположении ПО в средней доле правого легкого стратификация опухолевых поражений ЛУ была следующей: pN1 — 3 (21,4 %), pN2 — 10 (71,4 %), pN3 — 1 (7,1 %), при расположении ПО в нижней доле правого легкого: pN1 — 14 (26,4 %), pN2 — 34 (64,1 %), pN3 — 5 (9,4 %), при ПО в верхней доле левого легкого: pN1 — 33 (45,2 %), pN2 — 38 (52,1 %), pN3 — 2 (2,7 %), при ПО в нижней доле левого легкого: pN1 — 13 (43,3 %), pN2 — 17 (56,7 %), pN3 — 0 (0 %).

Проведен анализ лимфогенного поражения, согласно картографии ЛУ C.F. Mountain и

Таблица 1. Поражение групп лимфатических узлов при всех видах расположения ПО в долях легких
Table 1. Lymph node involvement in all types of PT sites in the lung lobes

| Группа ЛУ | Локализация ПО | ВДП | СДП | НДП | ВДЛ | НДЛ |
|-----------|---------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| | Кол-во больных (Аб.ч) (всего n = 272) | 102 | 14 | 53 | 73 | 30 |
| #2R+ | Верхние паратрахеальные | 28 (27,4 ± 4,4 %) | 5 (36 ± 13 %) | 9 (17,0 ± 5,2 %) | 2 (2,7 ± 1,9 %) | 0 |
| #3a+ | Превакулярные | 14 (13,7 ± 3,4 %) | 5 (36 ± 13 %) | 2 (3,8 ± 2,6 %) | 1 (1,3 ± 1,3 %) | 0 |
| #3p+ | Ретротрахеальные | 3 (2,9 ± 1,7 %) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| #4R+ | Нижние претрахеальные | 46 (45,1 ± 4,9 %) | 5 (36 ± 13 %) | 12 (22,6 ± 5,8 %) | 2 (2,7 ± 1,9 %) | 0 |
| #4L+ | Нижние претрахеальные | 3 (2,9 ± 1,7 %) | 1 | 0 | 18 (30,2 ± 6,4 %) | 5 (17 ± 7 %) |
| #5+ | Субаортальные | 0 | 0 | 0 | 16 (24,7 ± 5,1 %) | 3 (10 ± 5,6 %) |
| #6+ | Парааортальные | 0 | 0 | 0 | 7 (9,6 ± 3,5 %) | 1 (3 ± 3 %) |
| #7+ | Субкаринальные | 21 (20,6 ± 4,1 %) | 10 (71 ± 13 %) | 28 (52,8 ± 6,9 %) | 10 (13,7 ± 4,1 %) | 10 (33 ± 9 %) |
| #8+ | Параэзофагеальные | 5 (4,9 ± 2,3 %) | 0 | 7 (13,2 ± 4,7 %) | 2 (2,7 ± 1,9 %) | 4 (13 ± 6 %) |
| #9 | Легочной связки | 3 (2,9 ± 1,7 %) | 0 | 5 (9,4 ± 4,1 %) | 0 | 2 (6,7 ± 4,6 %) |

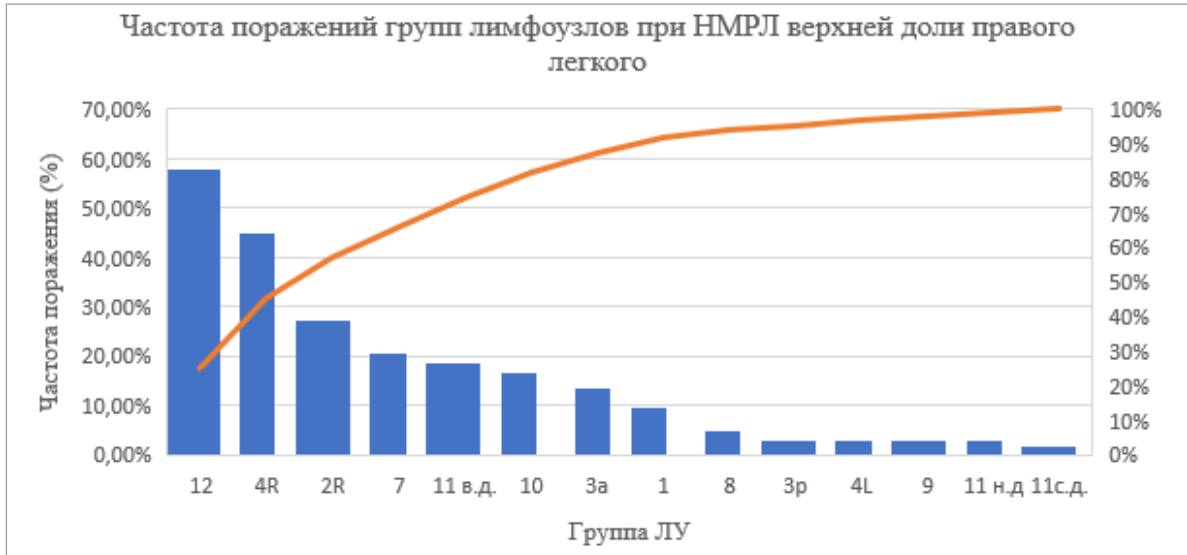


Рис. 1. Частота опухолевого поражения групп лимфатических узлов при локализации первичной опухоли в верхней доле правого легкого
 Fig. 1. Frequency of tumor lesion of lymph node groups in the localization of the primary tumor in the upper lobe of the right lung

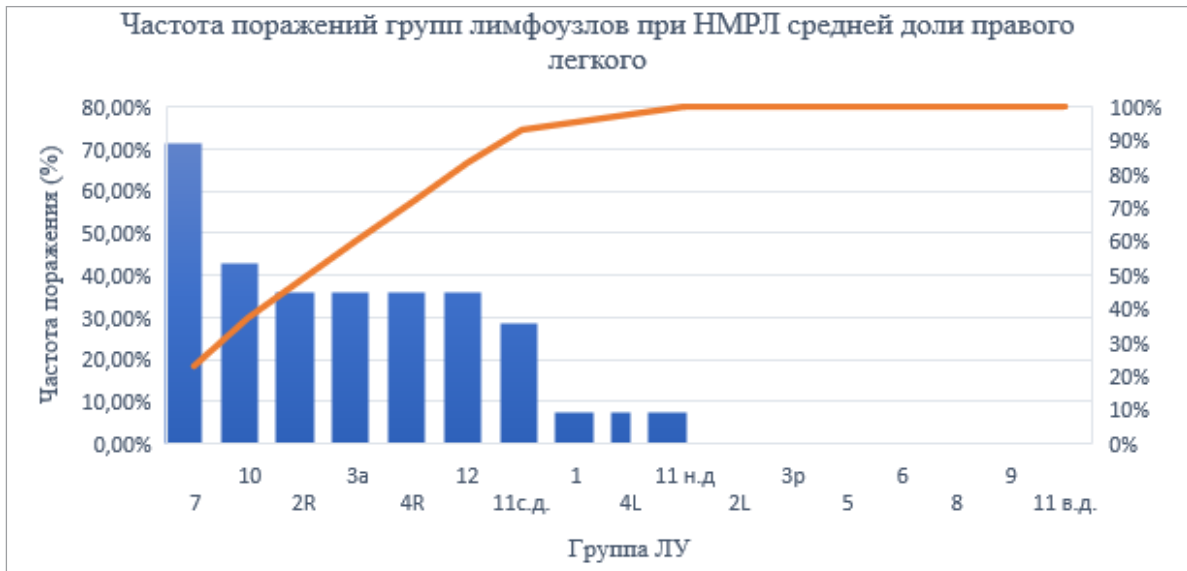


Рис. 2. Частота опухолевого поражения групп лимфатических узлов при локализации первичной опухоли в средней доле правого легкого
 Fig. 2. Frequency of tumor lesion of lymph node groups in the localization of the primary tumor in the middle lobe of the right lung

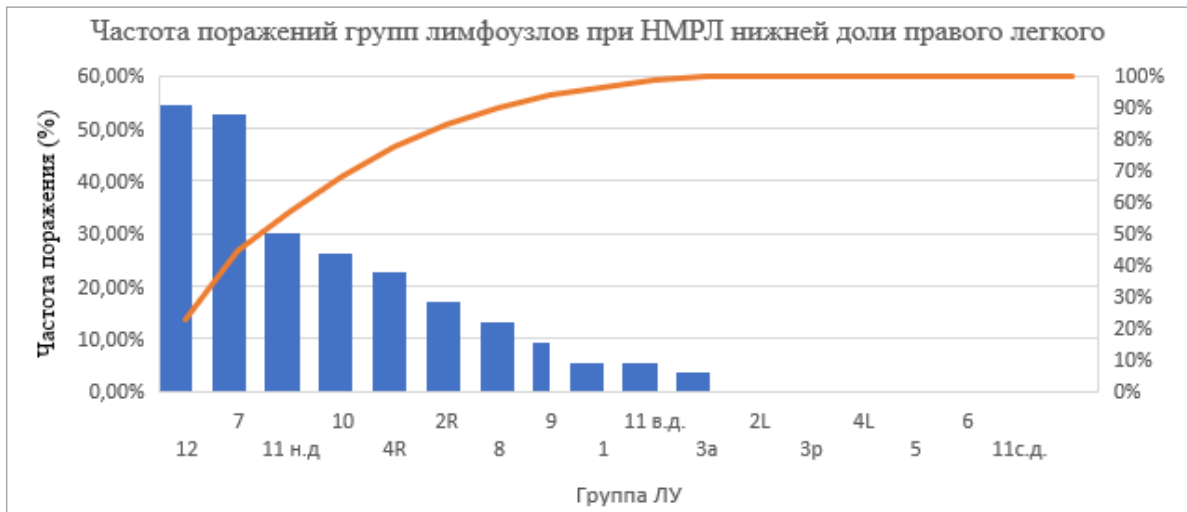


Рис. 3. Частота опухолевого поражения групп лимфатических узлов при локализации первичной опухоли в нижней доле правого легкого
 Fig. 3. Frequency of tumor lesion of lymph node groups in the localization of the primary tumor in the lower lobe of the right lung

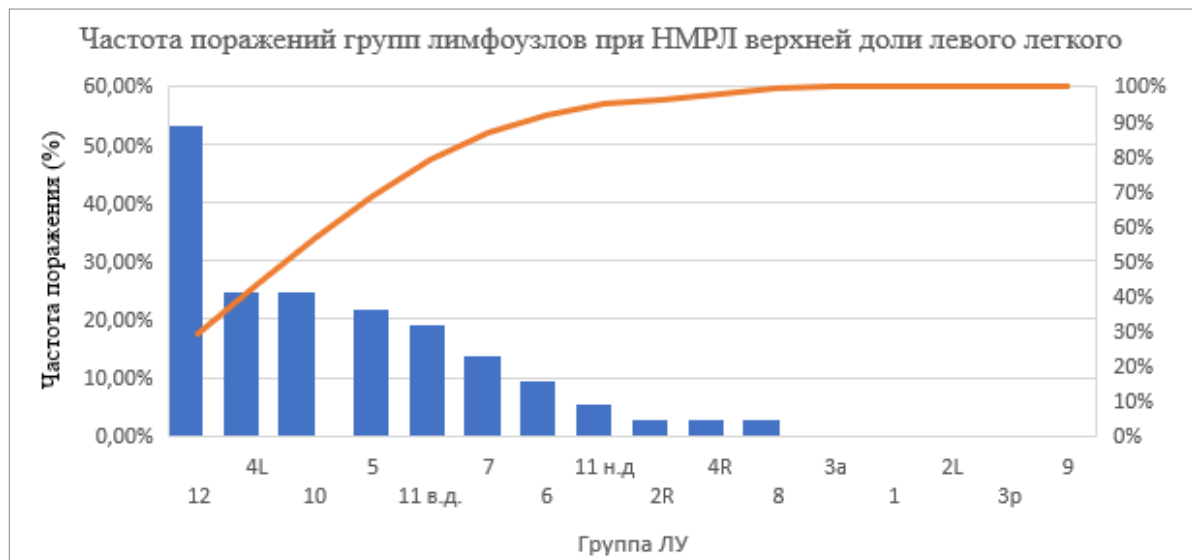


Рис. 4. Частота опухолевого поражения групп лимфатических узлов при локализации первичной опухоли в верхней доле левого легкого
Fig. 4. Frequency of tumor lesion of lymph node groups in the localization of the primary tumor in the upper lobe of the left lung

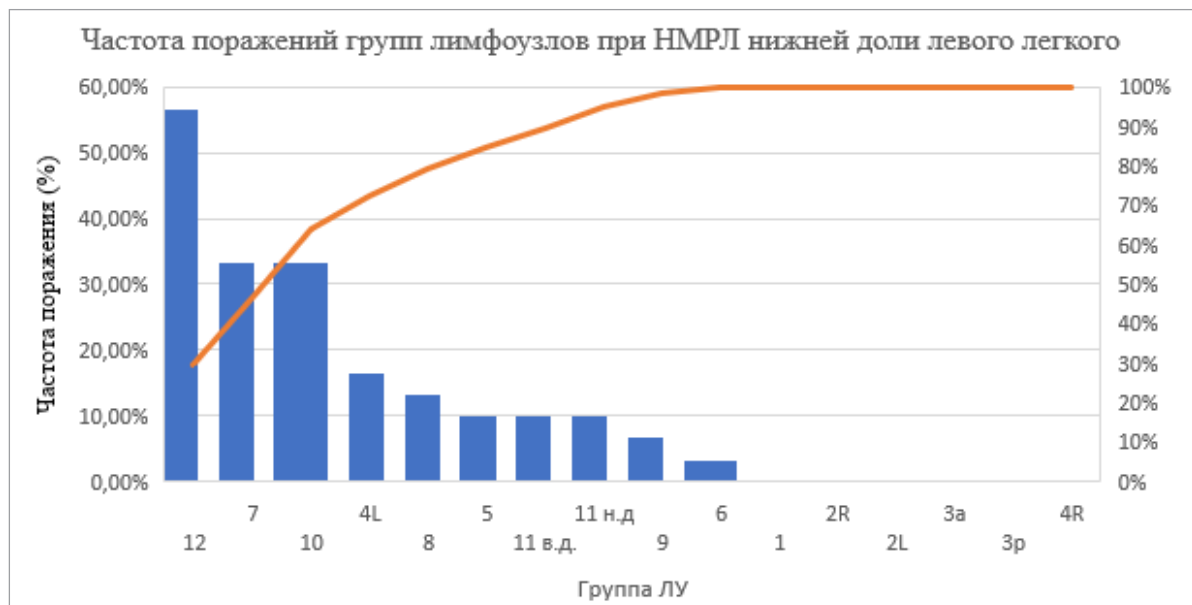


Рис. 5. Частота опухолевого поражения групп лимфатических узлов при локализации первичной опухоли в нижней доле левого легкого
Fig. 5. Frequency of tumor lesion of lymph node groups in the localization of the primary tumor in the lower lobe of the left lung

С.М. Dresler [24], с учетом анатомической локализации ПО (табл. 1).

При локализации ПО в верхней доле правого легкого ($n = 102$) наиболее часто были поражены ЛУ с pN1 статусом (рис. 1): #12 — 22 пациентов (73,3 %), #11 — 9 (27,27 %) и #10 группы — 4 (12,12 %); с pN2 статусом: #4R — 39 (68,42 %), #12 — 31 (54,39 %), #2R — 20 (35,09 %), #7 — 15 (26,32 %), #3а — 12 (21,05 %) и #10 группа — 10 (17,54 %); с pN3 статусом: #1 — 10 (83,33 %), #2R — 8 (66,67 %), #4R — 7 (58,33 %) и #7 группа — 6 (50 %).

При локализации ПО в средней доле правого легкого ($n = 14$) наиболее часто были поражены ЛУ с pN1 статусом (рис. 2): #12 — 2 (66,67 %), #11 средней доли — 2 (66,67 %), #10 — 2

(66,67 %); с pN2 статусом: #7 — 9 (90,0 %), #4R — 5 (50,0 %), #2R — 4 (40,0 %), #3а — 4 (40,0 %), #10 — 4 (40,0 %), #12 — 3 (30,0 %); при pN3 статусе: #1 — 1 (100,0 %), #2R — 1 (100,0 %), #3а — 1 (100,0 %), #7 — 1 (100,0 %), #4L — 1 (100,0 %).

При расположении злокачественной первичной опухоли в нижней доле правого легкого ($n = 53$) наиболее частое поражение ЛУ при pN1 статусом (рис. 3): #12 — 11 пациентов (78,57 %), #11 средней доли — 2 (14,29 %), #10 — 2 (14,29 %), #11 ниж. доли — 1 (7,14 %), при pN2 статусе: #7 — 27 (79,41 %), #12 — 15 (44,12 %), #11 ниж. доли — 15 (44,12 %), #10 — 10 (29,41 %), #4R — 10 (29,41 %), #2R — 8 (23,53 %); с pN3 статусом: #12 — 12 гр. —

3 (60,0 %), #1 — 3 (60,0 %), #10L — 2 (40,0 %), #4R — 2 (40,0 %), #2R — 1 (20,0 %), #8 — 2 (40,0 %), #9 — 2 (40,0 %), #3a — 1 (20,0 %), #7 — 1 (20,0 %).

При верхнедолевой локализации в левом легком ($n = 73$) чаще всего наблюдалось поражение ЛУ при pN1 статусом (рис. 4): #12 — 17 пациентов (51,52 %), #10 — 10 (30,30 %), #11 верхней доли — 7 (21,21 %), при pN2 статусе: #12 — 20 (54,05 %), #4L — 16 (43,24 %), #5 — 16 (43,24 %), #7 — 9 (24,32 %), #10 — 8 (21,62 %), #11 верхней доли — 6 (16,22 %); с pN3 статусом: #2R — 2 (100,0 %), #4R — 2 (100,0 %), #4L — 2 (100,0 %), #12 — 2 (100,0 %), #7 — 1 (50,0 %), #11 верхней доли — 1 (50,0 %).

При локализации ПО в нижней доле левого легкого ($n = 30$) наиболее часто были поражены ЛУ с pN1 статусом (рис. 5): #12 — 12 гр. — 7 пациентов (53,85 %), #10 — 4 (30,77 %), #11 нижней доли — 2 (15,38 %), #11 верхней доли — 2 (15,38 %); с pN2 статусом: #7 — 10 (58,82 %), #12 — 10 (58,82 %), #10 — 6 (35,29 %), #4L — 5 (29,41 %), #8 — 4 (23,53 %).

Согласно данным послеоперационного патогистологического заключения, у 126 больных с плоскоклеточным раком легкого частота поражения долевых и корневых ЛУ (pN1+) была зарегистрирована у 52 пациентов (41,2 %), средостенных ипсилатеральных (pN2+) — у 61 (48,4 %) и средостенных контрлатеральных (pN3+) — у 13 (10,3 %) больных. При аденокарциноме соотношение уровня поражения ЛУ было следующим: (pN1+) — 36 (32,4 %), (pN2+) — 69 (62,2 %) и (pN3+) — 6 (5,4 %). У 23 больных с нейроэндокринным раком данное соотношение составило 5 (21,7 %), 18 (78,3 %) и 0 соответственно.

Степень дифференцировки первичной опухоли была оценена у 215 (79,04 %) пациентов. Из 13 (4,7 %) пациентов с высокодифференцированными опухолями pN1+ наблюдался у 4, pN2+ — у 8, pN3+ — у 1. Из 105 (38,6 %) пациентов с умереннодифференцированными карциномами pN1+ наблюдался у 43, pN2+ — у 56, pN3+ — у 6. Из 97 (35,6 %) пациентов с низкодифференцированными новообразованиями pN1+ наблюдался у 32, pN2+ — у 57, pN3+ — у 8.

При дополнительном анализе установлено, что pN3+ статус чаще всего встречался при плоскоклеточном типе НМРЛ (10,3%), pN2+ — при нейроэндокринном РЛ (в 86,4% среди всех нейроэндокринных раков легкого) ($p=0,081$). Прямой статистической зависимости лимфогенного опухолевого распространения и степени дифференцировки НМРЛ не выявлено.

Также был проведен сравнительный анализ зависимости лимфогенной опухолевой распространенности от размеров ПО (TNM 8th Edition).

В свете наметившихся тенденций развития онкохирургии в сторону органосохранных резекций и селективной лимфодиссекции у исследователей, занимающихся хирургическим лечением НМРЛ вызывает определенные вопросы целесообразность удаления #8 и #9 групп ЛУ при отсутствии клиничко-рентгенологических данных за их метастатическое поражение, особенно у больных с ограниченными функциональными резервами. С целью уточнения данного вопроса проанализированы две группы пациентов cN0 и cN1. Из 272 pN(+) пациентов у 55 (20,3 %) предоперационно был установлен cN0 статус и у 58 (21,4 %) — cN1. У 48 (96 %) из 55 пациентов с cN0 до операции была установлена клиническая IA стадия ($cT \leq 2aN0$). При анализе выявлено, что из 55 пациентов с cN0 статусом после планового патоморфологического исследования (ПМИ) ни у одного больного не было выявлено метастатического поражения #8 и #9 групп ЛУ. В группе из 58 пациентов с cN1 статусом у 6 (10,3 %) больных в результате ПМИ выявлено поражение #8 и у одного — #9 группы ЛУ. Стоит отметить, что у 6 из 7 (85,7 %) пациентов с метастатическим поражением обозначенных групп ЛУ имелось левостороннее расположение ПО (4 — в нижней доле левого легкого (57,1 %), 2 — в верхней доле левого легкого (28,6 %)). Также не выявлено прямой зависимости частоты поражения #8 группы ЛУ от размеров первичной опухоли (ПО), хотя поражение последней отмечено начиная с cT1b. Поражение #9-й группы ЛУ выявлено, начиная с cT2a.

Полученные данные свидетельствуют об особенностях предпочтительного метастазирования в отношении локализации ПО и направления лимфогенного распространения.

Несмотря на давнее начало обсуждения вопроса лобспецифической лимфатической диссекции (ЛСЛ) в хирургии НМРЛ торакальные сообщества не только не пришли к единому стандарту выполнения данной технологии, но до сих пор обсуждают и целесообразность ее использования.

Для моделирования рисков оставления резидуальной опухоли (R2) в неудаленных медиастинальных ЛУ нами разработаны схемы ЛСЛ с обязательным удалением ЛУ пораженной доли и корня легкого. В дополнение к этому при локализации опухоли в верхней доле правого легкого оценены риски при медиастинальной лимфодиссекции в объеме #2R, #3a, #3p, #4R, #7; в нижней доле правого легкого — #2R, #4R, #7,

#8, #9; в верхней доле левого легкого — #4L, #5, #6, #7; в нижней доле левого легкого — #4L, #5, #7, #8, #9 #11 верхней доли соответственно. Данный анализ проведен для всей группы прооперированных пациентов с (сT1-T4) и отдельно выделенной группы с предоперационным стадированием как сT<1сN0M0.

Анализ рисков среди всех пациентов (сT2b-T4) выявил следующую частоту метастазирования ЛУ, остающихся при моделировании выполнения ЛСЛ: для верхней доли правого легкого: #9 — $2,9 \pm 1,7$ %, #8 — $4,9 \pm 2,3$ %; для нижней доли правого легкого: #3a — $3,8 \pm 2,6$ %, #3p — 0 %; для верхней доли левого легкого: #3a — $1,3 \pm 1,3$ %, #3p — 0 %, #8 — $2,7 \pm 1,9$ %, #9 — 0 %; для нижней доли левого легкого: #3a — 0 %, #3p — 0 %, #6 — 3 ± 3 %.

Выполненный ретроспективный анализ групп остающихся ЛУ средостения при моделировании выполнения ЛСЛ среди пациентов клинической IA стадии (сT<2aN0) показал нулевую частоту их метастазирования: для верхней доли правого легкого: #8, #9 — 0,0 % справа; для нижней доли правого легкого: #3a, #3p — 0 % справа; для верхней доли левого легкого: #3a, #3p, #8, #9 — 0 % слева; для нижней доли левого легкого: #3a, #3p, #6 — 0 % слева.

Обсуждение

С широким развитием и внедрением в последние годы в онкологическую практику высокоинформативных методов диагностики [24, 25], наметилась общая тенденция к выполнению органосохраняющих оперативных вмешательств [26] и селективной лимфодиссекции. С другой стороны, развитие анестезиологии и реанимации на данном этапе позволяет выполнять оперативные вмешательства у больных с ограниченными функциональными резервами. Принимая во внимание, что дискуссия ЛСЛ поддерживается в основном в азиатских странах [14, 27], считаем чрезвычайно актуальным вопрос изучения путей лимфооттока и оптимизации объема лимфодиссекции при хирургическом лечении РЛ в когорте пациентов из Восточной Европы.

Полученные данные у данной категории больных свидетельствуют о наличии определенной закономерности метастатического поражения лимфатических коллекторов легкого и средостения для каждой доли правого и левого легкого. В то же время удаление всех групп ЛУ при ипсилатеральной лимфодиссекции и ее расширению зачастую не несет дополнительной онкологической пользы для пациента, особенно при начальных стадиях НМРЛ.

Учитывая полученные данные, можно предположить отсутствие онкологической целесообразности в удалении определенных групп ЛУ у больных РЛ с клинической I стадией (сT<2aN0M0) в особенности у пациентов с скомпрометированным соматическим статусом. Но у больных РЛ (сT<2aN0M0) с ограниченными функциональными резервами, онкологически обоснованным при локализации ПО в верхней доле правого легкого, можно рассматривать схему ЛСЛ за счет уменьшения объема СМЛ с оставлением #8 и #9 групп, при нижнедолевом расположении ПО в правом легком — #3a, #3p, при расположении в верхней доле левого легкого — #3a, #3p, #8, #9, при расположении в нижней доле левого легкого — #3a, #3p, #6 соответственно. Следует отметить, что при локализации ПО в средней доле даже при начальных формах РЛ не получено убедительных данных за онкологически оправданное уменьшение объема СМЛ.

Обоснованной возможности выполнения ЛСЛ при предоперационных данных за поражение внутрилёгочных и прикорневых ЛУ (сN1) также не получено. Риск поражения #8 группы ЛУ при данной распространённости составляет 10,34 % и #9 группы — 2 %.

Следует отметить высокую частоту поражения #3a группы при локализации ПО в верхней и средней доле правого легкого 21,05 % и 40,0 % соответственно, что является основанием к обязательному включению указанной группы в ипсилатеральную СЛД. В Российских клинических рекомендациях говорится о необходимости удаления клетчатки в указанной анатомической зоне, однако не уточняется групповая принадлежность. В иностранной литературе и научных публикациях вовсе не упоминается эта группа, как обязательная к удалению, хотя уже имеются другие публикации о важности удаления этой группы ЛУ при хирургическом лечении НМРЛ.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии определенной закономерности метастатического поражения лимфатических коллекторов легкого и средостения для каждой доли правого и левого легкого. Предложенная модель лобспецифической лимфодиссекции, основанная на данных рутинного предоперационного неинвазивного стадирования в высокоспециализированном стационаре, может рассматриваться для уменьшения времени операции, операционной травмы у больных РЛ (сT<2aN0) с ограниченными функциональными резервами и для дальнейшего проспективного изучения.

Отдельно необходимо подчеркнуть необходимость обязательного удаления #3а группы при выполнении ипсилатеральной лимфатической диссекции при локализации первичной опухоли в верхней и средней долях.

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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 1035 от 08.10.2021 г.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia. Protocol No. 1035, dated 08.10.2021.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

Scientific work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Левченко Е.В. — разработка дизайна исследования, идея публикации, научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Бадаев К.Д. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, оформление библиографии;

Михнин А.Е., Ланков Т.С. — научное редактирование, техническое редактирование, оценка результатов исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Левченко Н.Е., Ергнан С.М., Мамонтов О.Ю., Шабинская В.И., Муртазин А.И. — ведение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Levchenko E.V. — developed the research design, provided the idea for publication, performed scientific and technical editing, assessed the research results, processed the material, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Badaev K.D. — provided the idea for publication, processed the material, assessed the research results, performed statistical analysis, reviewed the publications on the topic of the article, drafted the article, analyzed and interpreted the data, and designed the reference list;

Mikhnin A.E., Lankov T.S. — carried out the scientific and technical editing, assessed the research results, processed the material, drafted the article, analyzed and interpreted the data;

Levchenko N.E., Ergnyan S.M., Mamontov O.Yu., Shabinskaya V.I., Murtazin A.I. — managed the patients, performed the surgical treatment, and collected the research material. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-63.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239.-ISBN 978-5-85502-283-4. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the Russian population in 2022. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Research Institute - a branch of FSBI «National Medical Research Radiological Centre» of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 239.-ISBN 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
- Юркова Ю.П., Мерабишвили В.М., Левченко Е.В. Анализ распределения больных с диагнозом «немелкоклеточный рак лёгкого» (С33, 34) по получаемой ими медицинской помощи. *Качественная клиническая практика.* 2022; (2): 37-44.-DOI: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-37-44>. [Yurkova Y.P., Merabishvili V.M., Levchenko E.V. The analysis of healthcare resources in patients with non-small cell lung cancer. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2022; (2): 37-44.-DOI: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-37-44>. (In Rus)].
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., et al. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор клинических рекомендаций: Минздрав России. *Современная онкология. Москва.* 2021; 23(3): 369-402.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201048>. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., et al. Malignant neoplasm of the bronchi and lung: Russian clinical guidelines. *Journal of Modern Oncology.* 2021; 23(3): 369-402.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.3.201048> (In Rus)].
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO.* 2022; 3s2: 41-59.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>. [Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO.* 2022; 3s2: 41-59.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>. (In Rus)].

7. Барчук А. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого. *Рак легкого*. 2003; 3-7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-lecheniya-nemelkokletochnogo-raka-legkogo/viewer> (06.10.2023). [Barchuk A. Standards for the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 3-7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-lecheniya-nemelkokletochnogo-raka-legkogo/viewer> (06.10.2023). (In Rus)].
8. Fréchet B., Kazakov J., Thiffault V., et al. Diagnostic accuracy of mediastinal lymph node staging techniques in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2018; 25(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000425>.
9. Sawabata N. Mediastinal lymph node staging for lung cancer. *Mediastinum*. 2019; 3: 33-33.-DOI: <https://doi.org/10.21037/med.2019.07.04>.
10. Ndiaye A., Di-marino V., Ba S., et al. Anatomical variations in lymphatic drainage of the right lung: applications in lung cancer surgery. *Surg Radiol Anat*. 2016; 38(10): 1143-1151.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S00276-016-1685-Y>.
11. Fang L., Xu J., Ye B., et al. Is lobe specific lymph node dissection adequate for cN0-1 non-small cell lung cancer? *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S13019-020-1087-4>.
12. Ding N., Mao Y. Advances in lymph node metastasis and the modes of lymph node dissection in early stage non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2016; 19(6): 359-363.-DOI: <https://doi.org/10.3779/J.ISSN.1009-3419.2016.06.12>.
13. Karush J.M. Are lobe-specific mediastinal lymph node dissections reasonable for peripheral stage ia non-small cell lung cancer? *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(2): 331-332.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-019-08069-1>.
14. Deng H.Y., Zhou J., Wang R.L., et al. Lobe-specific lymph node dissection for clinical early-stage (cIA) peripheral non-small cell lung cancer patients: What and how? *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(2): 472-480.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-019-07926-3>.
15. Yasuura Y., Konno H., Hayakawa T., et al. Chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for primary lung cancer; retrospective observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2022; 17(1): 11.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13019-022-01758-1>.
16. Fang W., Kato H., Tachimori Y., et al. Analysis of pulmonary complications after three-field lymph node dissection for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76(3): 903-908.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00549-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00549-6).
17. Adachi H., Sakamaki K., Nishii T., et al. Lobe-specific lymph node dissection as a standard procedure in surgery for non-small cell lung cancer: A propensity score matching study. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(1): 85-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JTHO.2016.08.127>.
18. Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Мордовский А.А., et al. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(5): 31-40.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-31-40>. [Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Mordovskij A.A., et al. Specific metastasis in non-small cell lung cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20(5): 31-40.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-31-40>. (In Rus)].
19. Abughararah T.Z., Jeong Y.H., Alabood F., et al. Lobe-specific lymph node dissection in stage IA non-small-cell lung cancer: a retrospective cohort study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021; 59(4): 783-790.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZAA369>.
20. Riquet M., Rivera C., Pricopi C., et al. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 47(3): 543-549.-DOI: <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZU226>.
21. Zeybek A., Sarper A., Erdoğan A., et al. Determination of sentinel lymph node by Tc(99m) in small-cell lung cancer. *Tuberk Toraks*. 2014; 62(1): 45-50.-DOI: <https://doi.org/10.5578/TT.5987>.
22. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В. Интраоперационное определение «сторожевых» лимфатических узлов при раке лёгкого. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015; 174(1): 96-102.-DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-96-102>. [Akopov A.L., Papayan G.V., Chistyakov I.V. Intraoperative detection of the sentinel lymph nodes in lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015; 174(1): 96-102.-DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-96-102>. (In Rus)].
23. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997; 111(6): 1718-1723.-DOI: <https://doi.org/10.1378/CHEST.111.6.1718>.
24. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Асадчая Д.П., et al. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке желудка: текущее состояние проблемы и перспективы. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 335-344.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-335-344>. [Karachun A.M., Pelipas Yu.V., Asadchaya D.P. Biopsy of the signaling lymph nodes in gastric cancer - current status of the problem and prospects. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(3): 335-344.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-335-344>. (In Rus)].
25. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Некрасова Е.А., et al. Эндовидеохирургия (минимально инвазивная хирургия) в лечении злокачественных опухолей женских половых органов: 5-летний опыт работы клиники НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(2): 196-207. [Berlev I.V., Ulrikh E.A., Nekrasova E.A., et al. Endovideosurgery (minimally invasive surgery) in treatment for malignant tumors of female genital organs: a 5-year experience of the clinic of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(2): 196-207. (In Rus)].
26. Peng L., Shang Q.W., Deng H.Y., et al. Lobe-specific lymph node dissection in early-stage non-small-cell lung cancer: An overview. *Asian J. Surg. Asian J Surg*. 2023; 46(2): 683-687. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ASJSUR.2022.07.042>.
27. Manfredini B., Zirafa C.C., Filosso P.L., et al. The Role of Lymphadenectomy in Early-Stage NSCLC. *Cancers (Basel). Switzerland*. 2023; 15(14). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15143735>.

Поступила в редакцию / Received / 05.06.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Кирилл Дмитриевич Бадаев / Kirill D. Badaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4671-4450>, SPIN: 9082-5115.

Никита Евгеньевич Левченко / Nikita E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-8135>, SPIN: 6910-4776.

Александр Евгеньевич Михнин / Alexandr E. Mikhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>, SPIN:8979- 4035.

Олег Юрьевич Мамонтов / Oleg Yu. Mamontov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9051-2637>, SPIN: 1088-9224.

Степан Мкртычевич Ергян / Stepan M. Ergnyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9596-4835>, SPIN: 2505-1777.

Тимур Сергеевич Ланков / Timur S. Lankov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-9936>.

Виктория Игоревна Шабинская / Victoria I. Shabinskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-429X>, SPIN: 7107-7458.

Азат Инзирович Муртазин / Azat I. Murtazin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5204-0942>, SPIN: 5673-4976.

Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-2515>, SPIN: 2743-8968.



© Р.В. Орлова^{1,2}, А.В. Андросова², А.К. Иванова², Н.П. Беляк^{1,2},
С.И. Кутукова^{2,3}, А.А. Варанкина²

Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический
онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация© *Rashida V. Orlova*^{1,2}, *Aleksandra V. Androsova*², *Anastasya K. Ivanova*², *Natalya P. Belyak*^{1,2},
Svetlana I. Kutukova^{2,3}, *Anna A. Varankina*²

Factors Influencing the Course of Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract

¹St Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation²SPb SBIH City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В связи с тем, что алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта определяется только локализацией неоплазии и ориентирован на классификацию по степени дифференцировки, поиск дополнительных прогностических маркеров является актуальной задачей.

Цель. Целью исследования является определение факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения.

Материалы и методы. На начальном этапе проанализированы клинико-морфологические особенности 298 пациентов нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. На следующем этапе было проведено исследование влияния показателей периферической крови, факторов системного воспаления и индекса пролиферации (Ki-67) на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (71 пациент). Также были оценены прогностическая значимость наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения, индекса массы тела и карциноидного синдрома (34 пациента с сахарным диабетом 2 типа и 30 пациентов в группе контроля).

Результаты. Удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ: Ki-67 > 5 %, относительное число нейтрофилов > 58,30 %, относительное число лимфоцитов ≤ 30 %, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) > 1,85. Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2-х и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на время без прогрессирования (ВБП) больных. Наличие у больного > 2-х факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67 %: p = 0,0013; OR = 1,67, 95 % ДИ 1,05–1,78.

Заключение. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ.

Introduction. Due to the fact that the treatment algorithm for gastrointestinal neuroendocrine tumors (GI NETs) is determined only by the localization of neoplasia and is focused on classification by the degree of differentiation, the search for additional prognostic markers is an urgent task.

Aim. The purpose of the study is to determine unfavorable prognosis factors in patients with GI NETs to improve the effectiveness of treatment for cancer patients.

Materials and methods. At the initial stage, the clinical and morphological features of 298 patients with GI NETs were analyzed. The subsequent phase of the study involved an investigation into the impact of peripheral blood parameters, systemic inflammatory factors and the proliferation index (Ki-67) on the progression of GI NETs (71 patients). The prognostic significance of type 2 diabetes mellitus, pre-treatment glucose level, body mass index and carcinoid syndrome were also assessed (34 patients with type 2 diabetes mellitus and 30 patients in the control group).

Results. Factors associated with an adverse prognosis and early progression of GI NETs were identified, including Ki-67 > 5 %, relative neutrophil count > 58.30 %, relative lymphocyte count ≤ 30 % and neutrophil-lymphocyte index (NLI) > 1.85. The optimal threshold value of the number of adverse prognostic factors at the cut-off point was 2: having 2 or more adverse prognostic factors at the time of the initial assessment negatively affected the progression-free survival (PFS) time of patients. The presence of more than 2 adverse prognostic factors in a patient increased the risk of disease progression by 67 %: p = 0.0013; OR = 1.67, 95 % CI 1.05–1.78.

Conclusion. Factors of unfavorable prognosis for the course and early progression of GI NETs were identified.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; факторы системного воспаления; сахарный диабет; метаболический синдром

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А. Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1132-1141.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1132-1141

✉ Контакты: Андросова Александра Валерьевна, alexa.androsova.1711@mail.ru

Keywords: neuroendocrine tumors; systemic inflammatory factors; diabetes mellitus; metabolic syndrome

For Citation: Rashida V. Orlova, Aleksandra V. Androsova, Anastasya K. Ivanova, Natalya P. Belyak, Svetlana I. Kutukova, Anna A. Varankina. Factors influencing the course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1132-1141. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1132-1141

Введение

В связи с тем, что алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта определяется только локализацией неоплазии и ориентирован на классификацию по степени дифференцировки, поиск дополнительных прогностических маркеров является актуальной задачей.

Хроническое системное воспаление является предрасполагающим фактором для многих процессов, которые характерны для онкологического заболевания, таких как пролиферация, прогрессирование процесса и уклонение от иммунных механизмов защиты. Многие исследования своей целью уже ставили изучение факторы системного воспаления [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

В марте 2020 г. опубликовали результаты исследования, которые показали корреляцию стадии заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и уровня нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (НЛИ и ТЛИ) [10]. Обнаружено, что значения НЛИ выше у пациентов с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), чем у пациентов без метастазов в регионарных ЛУ ($p = 0,001$).

Мета-анализ ретроспективных исследований, который был выполнен китайскими коллегами во главе с Yu Zhou и был опубликован в мае 2018 г., свидетельствует о том, что повышенный НЛИ может быть фактором неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ [11].

Данные японского ретроспективного исследования, в которое были включены 58 пациентов с местнораспространенными НЭО поджелудочной железы [4], демонстрируют, что высокий предоперационный уровень НЛИ ($\geq 2,4$) был в значительной степени связан с большим размером опухоли ($p = 0,0015$). Многофакторный анализ показал, что НЛИ $\geq 2,4$ и размер опухоли ≥ 2 см были независимыми предикторами послеоперационного рецидива (отношение рисков 6,012, $p = 0,0035$ и 6,760, $p = 0,0049$ соответственно).

В работе исследователей под руководством Tarik Salman, которая опубликована в 2016 г. [12], анализируется исследование, в которое включено 132 пациента с диагнозом НЭО ЖКТ.

НЛИ и ТЛИ увеличивались по мере увеличения степени распространенности НЭО ЖКТ. В данном исследовании выявлена сильная отрицательная корреляция между выживаемостью без прогрессирования и уровнями НЛИ и ТЛИ.

Группой авторов под руководством исследователя Norifumi Narimoto ретроспективно были собраны данные о пациентах с НЭО поджелудочной железы, перенесших резекцию поджелудочной железы в период с января 2008 г. по декабрь 2017 г. в шести центрах Японии [13]. Безрецидивная выживаемость пациентов с высоким НЛИ ($> 3,41$) была значительно ниже, чем у пациентов с низким НЛИ. Многофакторный анализ выявил, что такие показатели, как высокий НЛИ, степень дифференцировки НЭО G2 или G3 и наличие в анамнезе синхронной резекции печени, являются независимыми факторами риска рецидива после выполненного хирургического вмешательства.

Наши предварительные результаты, посвященные анализу воспалительных биомаркеров у пациентов с НЭО, также уже ранее были опубликованы группой авторов под руководством Р.В. Орловой [14].

В декабре 2021 г. итальянскими авторами был проведен вторичный (post hoc) анализ исследования CLARINET, где оценивалась прогностическая роль сахарного диабета в прогрессирующих нейроэндокринных опухолях ЖКТ [15]. Сахарный диабет, по результатам данного исследования, не был негативным прогностическим фактором.

Итальянскими авторами в марте 2021 г. были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась возможная связь метаболического синдрома и возникновения нейроэндокринных опухолей ЖКТ [16]. Индекс жировой дистрофии печени (FLI) является неинвазивным инструментом для выявления лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Индекс висцерального ожирения (VAI) был предложен в качестве гендерно-специфического показателя жировой дисфункции. В исследование были включены 109 пациентов с гистологически подтвержденными G1/G2 нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (53 мужчин (48,6 %), 56 женщин (51,4 %)); средний возраст пациентов составил $57,06 \pm 15,96$ года, а также включены 109 здоровых лиц, сопоставимых по

возрасту, полу и индексу массы тела. Пациенты с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта имели более высокое значение VAI ($p < 0,001$) и FLI ($p = 0,049$). Кроме того, более высокие значения VAI и FLI и более выраженный метаболический синдром достоверно коррелировали с худшими клиническими проявлениями нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Целью нашего исследования является определение факторов прогноза неблагоприятного течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Оценить влияние показателей периферической крови, факторов системного воспаления на выживаемость без прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ.

2. Оценить влияние уровня Ki-67 на риск развития прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ;

3. Оценить влияние наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы на инициальном этапе и индекса массы тела в качестве прогностических факторов при НЭО ЖКТ.

4. Разработать шкалу прогнозирования риска прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ.

Материалы и методы

Для определения прогностической роли рассматриваемых факторов на течение НЭО ЖКТ

нами было проведено проспективное исследование, в которое были включены 69 пациентов с НЭО ЖКТ, лечившийся и наблюдавшийся в период с 2015 по 2021 гг. в условиях СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Все пациенты получали лечение согласно стандартным протоколам с 2015 по 2021 гг.

Основные критерии включения пациентов в исследование:

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Возраст пациентов — старше 18 лет.

3. Верифицированный морфологически диагноз «нейроэндокринная опухоль ЖКТ».

Основные критерии невключения пациентов в исследование:

1. Зарегистрированное наличие любого воспалительного процесса в организме пациента (как связанного с опухолевым процессом, так и не связанное с ним) в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.

2. Прием антибактериальных препаратов в течение 14 дней до момента включения пациента в исследование.

3. Наличие сахарного диабета 1 типа.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Для оценки влияния факторов, характеризующих системное воспаление, нами на визите исходной оценки (после верификации НЭО ЖКТ,

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. General characteristics of patients included in the study

| Признак | Абс., (%) |
|--|---|
| Общее количество больных | n = 69 |
| Пол: мужчины женщины | 24 (34,75 %) 45 (65,22 %) |
| Возраст, средний (годы) | 54,97 лет [20–82] |
| Стадия опухолевого процесса I II III IV | 22 (31,88 %) 6 (8,7 %) 11 (15,94 %) 30 (43,48 %) |
| Локализация первичного очага: желудок поджелудочная железа толстая кишка тонкая кишка БПО | 11 (15,94 %) 21 (30,43 %) 15 (21,74 %) 15 (21,74 %) 7 (10,14 %) |
| Степень злокачественности G1 G2 G3 | 28 (40,58 %) 29 (42,03 %) 12 (17,39 %) |
| Ki-67, %: медиана [Q25–Q75], (мин.-макс.) | 5,00 [2,00–14,50] (1,00–95,00) |

до начала противоопухолевого лечения;) были оценены следующие показатели:

1. лейкоциты периферической крови;
2. нейтрофилы периферической крови;
3. лимфоциты периферической крови;
4. моноциты периферической крови;
5. эозинофилы периферической крови;
6. тромбоциты периферической крови.

С целью оценки уровня эндогенной интоксикации организма пациентов (на основании данных, полученных при клиническом анализе периферической крови на этапе исходной оценки до начала лечения) были рассчитаны следующие индексы:

1. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ): отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов.
2. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ): отношение абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов.
3. Лимфоцитарно-моноцитарный индекс (ЛМИ): отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов.
4. Производное НЛИ (dNLR): $dNLR = \frac{\text{Абсолютное число нейтрофилов}}{\text{Абсолютное число лимфоцитов}}$ — абсолютное число лейкоцитов — абсолютное число лимфоцитов).

Методы статистического анализа

Для описания переменных, отражающих признаки, были использованы методы описательной статистики. На первом этапе статистического анализа произведена проверка количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка.

С целью выявления прогностической ценности рассматриваемых факторов в отношении времени без прогрессирования проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом площади под кривой (AUC) и определением уровня чувствительности (доля истинно положительных случаев) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев).

Анализ выживаемости проводился с использованием процедуры Каплана – Майера, сравнение показателей выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста Мантлеля – Кокса.

Все использованные статистические показатели рассчитывались с двусторонним 95 % доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего «р». Полученные результаты расценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA® (StatSoft, ver. 12.0), с помощью пакета статистических программ MedCalc® (ver. 19.0.7) и с помощью программы Microsoft® Excel (ver. 16.16.12).

Результаты

На первом этапе нашего исследования мы провели ROC-анализ с целью оценки влияния рассматриваемых факторов на риск развития прогрессирования у больных с НЭО ЖКТ, и определили их оптимальные пороговые значения (cut-off). На основании выявленных путем проведенного ROC-анализа пороговых значений каждого из рассматриваемых показателей: уровня пролиферативной активности и системного воспаления периферической крови, проведен однофакторный анализ показателя времени без прогрессирования больных НЭО ЖКТ.

Нам не удалось выявить различий времени без прогрессирования больных в зависимости от абсолютного числа лейкоцитов, абсолютного и относительного числа моноцитов, абсолютного и относительного числа эозинофилов, абсолютного числа тромбоцитов периферической крови на этапе исходной оценки.

Остальные анализируемые факторы оказали статистически значимое влияние на показатель времени без прогрессирования.

Пороговое значение уровня Ki-67 составило $> 5\%$. Медиана ВВП больных с исходным уровнем экспрессии Ki-67, превышающем 5 %, составила 15,0 мес. (95 % ДИ 10,0–38,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем Ki-67 равным или не достигающим значения 5 %, где она составила 84,0 мес. (95 % ДИ 36,00–96,00) — $p = 0,0004$; ОР 0,26: 95 % ДИ 0,13–0,55.

Оптимальное пороговое значение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) составило $3,05 \times 10^9/\text{л}$. Медиана ВВП больных с исходным уровнем нейтрофилов, превышающем 3,05, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа нейтрофилов равным или не достигающим значения $3,05 \times 10^9/\text{л}$, где она не была достигнута ($p = 0,0085$; ОР 0,39: 95 % ДИ 0,20–0,79).

Оптимальным пороговым значением относительного числа нейтрофилов явилась величина 58,3 %. Медиана ВВП больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов, превышающим значение 58,30 %, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем относительного числа нейтрофилов равным или не достигающим значения $58,30 \times 10^9/\text{л}$, где она не была достигнута ($p = 0,0090$; ОР 0,39: 95 % ДИ 0,19–0,79).

Следующим показателем периферической крови больных с НЭО ЖКТ, оказавшим значимое влияние на показатель времени без прогрес-

сирования, было абсолютное число лимфоцитов с пороговым значением, определенным как уровень $\leq 2,26 \times 10^9/\text{л}$. Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем абсолютного числа лимфоцитов, менее или равным значению $2,26 \times 10^9/\text{л}$, составила 31,0 мес. (95 % ДИ 15,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем абсолютного числа лимфоцитов более значения $2,26 \times 10^9/\text{л}$, где она не была достигнута ($p = 0,0241$; ОР 0,42: 95 % ДИ 0,20–0,89).

Также значимое влияние на показатель времени без прогрессирования, оказывало относительное число лимфоцитов с пороговыми значениями, определенным как уровень 30 %. Медиана времени без прогрессирования больных с исходным уровнем относительного числа лимфоцитов менее или равным значению 30 %, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0) и была значимо меньше медианы ВВП больных с исходным уровнем относительного числа лимфоцитов более значения 30 %, где она не была достигнута ($p = 0,0106$; ОР 0,40: 95 % ДИ 0,20–0,81).

Проведенный однофакторный анализ позволил установить наличие влияния на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ НЛИ, dНЛИ. Влияние ТЛИ было незначимо ($p = 0,2707$).

Пороговое значение НЛИ, при его влиянии на время без прогрессирования, составило 1,85.

Медиана времени до прогрессирования больных, НЛИ которых был более порогового значения 1,85, составила 25,0 мес. (95 % ДИ 12,0–96,0). Медиану времени без прогрессирования у пациентов с НЛИ, менее и равным значению 1,85, достигнута не была ($p = 0,0213$; ОР 0,44: 95 % ДИ 0,22–0,89).

Пороговым значением dНЛИ было определено значение 1,40. Медиана времени до прогрессирования больных, dNLR которых соответствовал пороговому значению 1,40 или был меньше его, достигнута не была. Время без прогрессирования у пациентов с dNLR, превышающим значение 1,40, составила 20,0 мес. (95 % ДИ 10,0–96,0) ($p = 0,0055$; ОР 0,37: 95 % ДИ 0,17–0,74).

Величина ЛМИ имела тенденцию к оказанию значимого влияния на время без прогрессирования больных. Пороговое значение ЛМИ составило 2,90.

С целью оценки истинной прогностической ценности и влияния рассматриваемых факторов системного воспаления и показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации больных НЭО ЖКТ на показатель времени без прогрессирования, все значимые параметры, выявленные в результате проведенного однофакторного анализа, были включены в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска смерти у больных НЭО ЖКТ

Table 2. Results of multivariate Cox regression analysis to assess the risk of death in patients with GI NETs

| Показатель | Отношение риска (HR) | 95 % ДИ | p-value (Cox) |
|--------------------------|----------------------|-----------|---------------|
| Нейтрофилы, % > 58,30 | 1,05 | 1,01–1,09 | 0,0336 |
| Лимфоциты, % ≤ 30 | 1,03 | 1,01–1,06 | 0,0443 |
| НЛИ > 1,85 | 1,17 | 1,02–1,34 | 0,0228 |

Таблица 3. Многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2 типа

Table 3. Multivariate analysis of the effect on overall survival in the group of patients with GI NETs and type 2 diabetes

| Фактор | Значение | ОР (95 % ДИ) | Хи-квадрат (p) |
|-------------|--------------------------------|----------------------|----------------|
| Глюкоза | | 3,03 (1,60–5,74) | 0,001 |
| Локализация | желудок | С | 0,043 |
| | тонкая кишка | 2,25 (0,25–20,15) | 0,467 |
| | прямая кишка | 1,18 (0,07–19,27) | 0,906 |
| | поджелудочная железа | 1,17 (0,14–9,70) | 0,881 |
| | без первично выявленного очага | 608,7 (8,96–41370,8) | 0,003 |

Примечание: С – уровень признака принят за базисный при оценке регрессии Кокса.

В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на показатель продолжительности жизни больных, были включены следующие показатели: абсолютное число нейтрофилов (пороговое значение: $> 3,05 \times 10^9/\text{л}$), относительное число нейтрофилов (пороговое значение: $> 58,30\%$), абсолютное число лимфоцитов (пороговое значение: $\leq 2,26 \times 10^9/\text{л}$), НЛИ (пороговое значение: $> 1,85$), dNLR (пороговое значение: $> 1,40$).

Результаты многофакторного анализа влияния факторов системного воспаления на продолжительность жизни больных, проведенного путем построения модели пропорциональных рисков Кокса, представлена в табл. 2.

Проведенный многофакторный анализ позволил установить, что показателями периферической крови, имеющими независимое статистически значимое влияние на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, явились относительное число нейтрофилов и относительное число лимфоцитов периферической крови. Кроме того, независимое статистически значимое влияние на ВБП пациентов оказало нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение — НЛИ.

Повышение уровня относительного числа моноцитов периферической крови на этапе исходной оценки выше 58,30 % увеличивало риск прогрессирования заболевания в 1,05 раз ($p = 0,0336$; ОР 1,05: 95 % ДИ 1,01–1,09).

Соответствие уровня относительного числа лимфоцитов периферической крови на этапе исходной оценки 30 % или не превышающее его, увеличивало риск смерти пациента в 1,03 раза ($p = 0,0443$; ОР 1,03: 95 % ДИ 1,01–1,06).

Повышение уровня нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛИ) на этапе исходной оценки выше уровня 2,30 увеличивало риск смерти пациента в 1,17 раз ($p = 0,0228$; ОР 1,17: 95 % ДИ 1,02–1,34).

Далее нами было оценено влияние некоторых факторов метаболического синдрома на течение высокодифференцированных НЭО ЖКТ.

Нами получены следующие результаты: повышенный уровень глюкозы, уровень глюкозы в крови, ИМТ, наличие карциноидного синдрома и стадия не оказывают статистически значимого

влияния на выживаемость без прогрессирования как в группе с сахарным диабетом 2 типа, так и в группе пациентов без сахарного диабета 2 типа ($p > 0,05$). В группе пациентов, не имеющих сахарный диабет 2 типа, на выживаемость без прогрессирования не оказывают статистически значимого влияния избыточный вес или ожирение ($p > 0,05$). В группе с сахарным диабетом наличие избыточного веса повышает риск прогрессирования в 4,63 раза (95 % ДИ 1,54–13,87, $p < 0,01$), по сравнению с нормальным весом.

Были рассмотрены разные комбинации факторов, подбор факторов в модель осуществлялся по критерию хи-квадрат с учетом взаимной корреляции факторов. В табл. 5 представлен многофакторный анализ влияния на общую выживаемость в группе пациентов с НЭО ЖКТ с СД 2 типа.

Модель включает два фактора: уровень глюкозы и локализацию опухоли. При наличии СД 2 типа и одной и той же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95 % ДИ 1,6–5,7, $p < 0,01$). При наличии СД 2 типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95 % ДИ 8,96–41370,8, $p < 0,01$), по сравнению с локализацией в желудке. Полученная модель статистически значима (хи-квадрат = 19,38, $p = 0,004$).

С целью определения алгоритма выбора тактики лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, на основании полученных данных о влиянии изучаемых факторов на прогноз течения заболевания и риск развития его прогрессирования, нами проведен окончательный анализ, в который были включены 16 пациентов с верифицированным диагнозом НЭО ЖКТ, у которых были проанализированы все изучаемые прогностические маркеры.

В результате финального анализа было установлено, что количество неблагоприятных факторов прогноза высокого риска прогрессирования в рассматриваемой когорте больных с диагнозом «НЭО ЖКТ» варьировало от 0 до 5; среднее значение составило $2,63 \pm 1,45$ (95 % ДИ 1,85–3,40).

Таблица 4. Оценка влияния факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ (результаты ROC-анализа)

Table 4. Assessment of the influence of unfavorable prognosis factors on life expectancy and progression-free time in patients with GI NETs (ROC analysis results)

| Показатель | Площадь под кривой (AUC) (95 % ДИ) | p-value | Порог отсечения (cut-off: количество неблагоприятных факторов) | Чувствительность | Специфичность |
|----------------------------|------------------------------------|------------|--|------------------|---------------|
| Время без прогрессирования | $0,936 \pm 0,073$ (0,695–0,998) | $< 0,0001$ | > 2 | 76,92 | 100,00 |

На следующем этапе нашего исследования мы провели ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) количества значимых факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных НЭО ЖКТ.

Оценка влияния выявленных факторов неблагоприятного прогноза на продолжительность жизни и время без прогрессирования больных представлена в табл. 4.

Площадь под ROC-кривой, характеризующая влияние значимых неблагоприятных факторов на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, составила $0,936 \pm 0,073$ (95 % ДИ 0,695–0,998). Данная модель была статистически значима ($p < 0,0001$), а качество модели было отличным (рисунок).

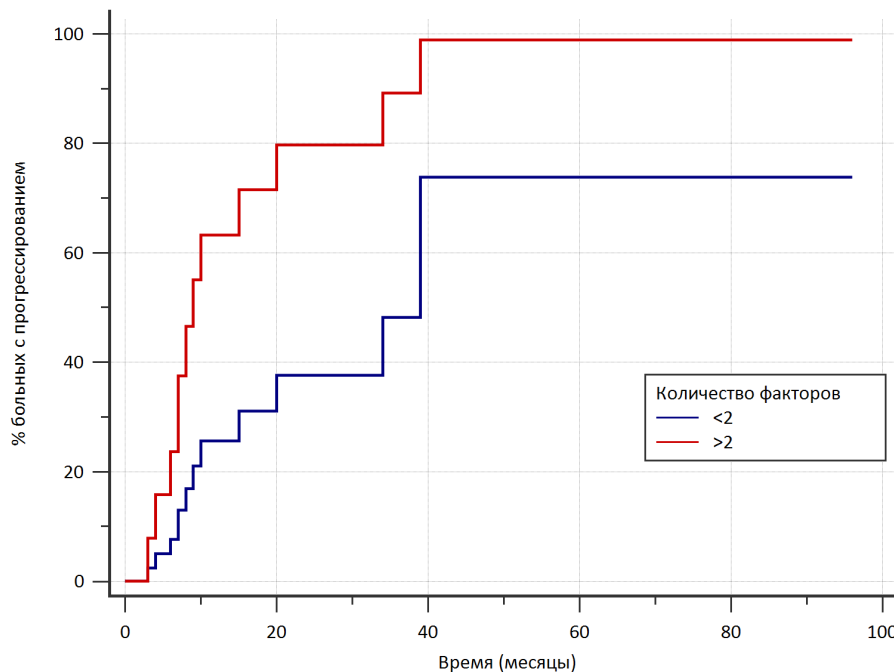
Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 3 и более факто-

ров неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на время без прогрессирования больных. Чувствительность данного теста составила 76,92 %, что позволяет использовать его как скрининговый, а специфичность составила 100,00 %, что позволяет использовать данный тест как подтверждающий (конфирматорный).

Влияние количества неблагоприятных факторов на течение заболевания представлены на рисунке.

Наличие у больного > 2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67 %: $p = 0,0013$; ОР = 1,67, 95 % ДИ 1,05–1,78.

Проведенное нами исследование позволило выявить независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования НЭО ЖКТ, что позволяет создать шкалу для использования в клинической практике (табл. 5).



Модель относительного риска прогрессирования заболевания у больных НЭО ЖКТ в зависимости от наличия неблагоприятных факторов прогноза течения заболевания и их количества
Relative risk model for disease progression in patients with GI NETs, depending on the number and presence of unfavorable prognostic factors for the course of the disease

Таблица 5. Валидированная шкала оценки факторов неблагоприятного прогноза НЭО ЖКТ
Table 5. A validated scale for assessing the factors of unfavorable prognosis GI NETs

| № п/п | Фактор | Пороговое значение | Баллы: 0 – нет 1 – есть |
|---|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| 1 | Экспрессия Ki-67 | $> 5 \%$ | |
| Показатели периферической крови (визит исходной оценки) | | | |
| 2 | Относительное число нейтрофилов | $> 58,30 \%$ | |
| 3 | Относительное число лимфоцитов | $\leq 30 \%$ | |
| 4 | Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс | $> 1,85$ | |
| Общее количество факторов (баллов) | | | |

Обсуждение

Общепризнанные факторы неблагоприятного прогноза для НЭО ЖКТ в некоторых клинических ситуациях не отражают реальное течение заболевания. Именно этот парадокс в клиническом течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта требует дополнительного изучения.

В нашем исследовании изучались именно биомаркеры системного воспаления и некоторые факторы метаболического синдрома не случайно. Факторы системного воспаления тесно связаны с метаболическим синдромом. При ожирении, как при любом хроническом воспалительном процессе, на ранних этапах происходит инфильтрация жировой ткани макрофагами, которые преимущественно локализуются вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, способствуют гипертрофии адипоцитов, повышению синтеза цитокинов жировыми клетками и усилению воспалительного ответа. При воспалении в жировой ткани замедляется кровоток, увеличивается проницаемость капилляров, выявляется дисфункция эндотелия, сопровождающаяся вазодилатацией. Данные нарушения приводят к формированию гипоксии жировой ткани. [17].

Анализируя влияние некоторых факторов метаболического синдрома, можно сказать, что между группами пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа существуют различия по влиянию на общую выживаемость ожирения, уровня глюкозы в крови, локализации опухоли, стадии и распространенности процесса. По влиянию на выживаемость без прогрессирования между группами пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа существуют различия по влиянию избыточного веса, локализации опухоли, распространенности процесса. Несмотря на то, что напрямую наличие или отсутствие СД не влияет на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, в сочетании с определенными факторами диабет статистически значимо повышает риски смерти и прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ. Полученные данные подталкивают к выводам о том, что следует и дальше заниматься исследованиями по поиску прогностических факторов в выбранном направлении. Сопоставляя наши результаты с результатами полученными зарубежными коллегами [18, 19, 20, 21, 22, 23], стоит отметить, что предполагаемая связь с нарушениями уровня глюкозы относится в большинстве случаев к НЭО поджелудочной железы, тогда как в нашем исследовании при наличии СД 2 типа и опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95 % ДИ 8,96–41370,8, $p < 0,01$), по сравнению с локализацией в желудке.

При анализе влияния факторов системного воспаления, выявлено, что независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания, явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов периферической крови $> 58,30$ % ($p = 0,0336$, ОР 1,05: 95 % ДИ 1,01–1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов периферической крови ≤ 30 % ($p = 0,0443$, ОР 1,03: 95 % ДИ 1,01–1,06) и НЛИ $> 1,85$ ($p = 0,0228$; ОР 1,17: 95 % ДИ 1,02–1,34). Полученные результаты свидетельствуют о том, что столь доступные в рутинной клинической практике анализы и расчетные индексы являются крайне перспективными прогностическими факторами, которые позволят оптимизировать существующие алгоритмы лечения пациентов.

Заключение

Независимыми неблагоприятными факторами, увеличивающими риск прогрессирования заболевания, явились: исходный уровень относительного числа нейтрофилов $> 58,30$ % ($p = 0,0336$, ОР 1,05: 95 % ДИ 1,01–1,09), исходный уровень относительного числа лимфоцитов < 30 % ($p = 0,0443$, ОР 1,03: 95 % ДИ 1,01–1,06) и НЛИ $> 1,85$ ($p = 0,0228$; ОР 1,17: 95 % ДИ 1,02–1,34).

При наличии СД 2 типа и одной и той же локализации опухоли повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза (95 % ДИ 1,6–5,7, $p < 0,01$). При наличии СД 2 типа и фиксированном уровне глюкозы в крови локализация опухоли без первично выявленного очага повышает риски смерти в 608,7 раза (95 % ДИ 8,96–41370,8, $p < 0,01$), по сравнению с локализацией в желудке.

По результату многофакторного анализа удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования НЭО ЖКТ: Ki-67 > 5 %, относительное число нейтрофилов $> 58,30$ %, относительное число лимфоцитов ≤ 30 %, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $> 1,85$. Оптимальное пороговое значение количества факторов неблагоприятного прогноза в точке cut-off составило 2: наличие 2 и более факторов неблагоприятного прогноза на момент первичной оценки негативно влияло на ВБП больных. Наличие у больного > 2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67 %: $p = 0,0013$; ОР = 1,67, 95 % ДИ 1,05–1,78.

Учитывая результаты, которые получены при анализе маркеров воспаления, можно сделать вывод, что такой крайне доступный в рутинной

практике параметр как клинический анализ крови может стать дополнительным инструментом для оценки прогноза при НЭО ЖКТ. Хотя в многофакторном анализе изучение влияния сахарного диабета и повышенного уровня ИМТ в данной работе не показало влияния на течение НЭО ЖКТ, но были выявлены некоторые зависимости при комбинации показателей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Выписка из протокола заседания этического комитета при городском клиническом онкологическом диспансере 11/2023 от 05.12.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study. Extract from the minutes of the meeting of the Ethics Committee of the City Clinical Oncological Dispensary 11/2023 dated 05.12.2023.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

This study was performed without funding.

Участие авторов

Орлова Р.В., Андросова А.В. — идея публикации; Андросова А.В., Кутукова С.И., Иванова А.К., Варанкина А.А. — внесение информации в базу данных и проведение анализа;

Иванова А.К., Андросова А.В. — ведение пациентов; Орлова Р.В., Андросова А.В., Беляк Н.П. — написание текста статьи;

Орлова Р.В., Андросова А.В., Беляк Н.П., Кутукова С.И. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Orlova R.V., Androsova A.V. — proposed the idea for publication;

Androsova A.V., Kutukova S.I., Ivanova A.K., Varankina A.A. — entered the information into the database and performed the analysis;

Ivanova A.K., Androsova A.V. — managed the patients; Orlova R.V., Androsova A.V., Belyak N.P. — drafted the article;

Orlova R.V., Androsova A.V., Belyak N.P., Kutukova S.I. — edited the article.

All authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chen Z.Y., Raghav K., Lieu C.H., et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015; 112(6): 1088-97-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.61>.
- Gaitanidis A., Patel D., Nilubol N., et al. Markers of systemic inflammatory response are prognostic factors in patients with pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): a prospective analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25: 122-130.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6241-4>.
- Luo G., Liu C., Cheng H., et al. Neutrophil lymphocyte ratio predicts survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017; 13(4): 2454-2458.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5716>.
- Arima K., Okabe H., Hashimoto D., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts metachronous liver metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22: 734-739.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1111-4>.
- Petrie H.T., Klassen L.W., Kay H.D. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immun*. 1985; 134(1): 230-234.74.
- Tong, Z., Liu, L., Zheng, Y., et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World J Surg Oncol*. 2017; 15(1): 108.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1169-5>.
- Zhou B., Deng J., Chen L., Zheng S. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor-related factors to predict lymph node metastasis in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 17506.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17885-y>.
- Zhou B., Zhan C., Wu J., et al. Prognostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 5574-5588.-DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.907182>.
- Gooden M.J.M., de Bock G.H., Leffers N., et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *BJC*. 2011; 105(1): 93-103.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189>.
- Dikmen K., Kerem M. Stage predictivity of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in pancreatic neuroendocrine tumors. *Turk J Surg*. 2020; 36(1): 1.-DOI: <https://doi.org/10.5578/turkjsurg.4375>.
- Zhou Y., Li D., Lin Y., et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets Ther*. 2018; 11: 2489-2496.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S152657>.
- Salman T., Kazaz S.N., Varol U., et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for patients with neuroendocrine tumors: an Izmir Oncology Group Study. *Chemotherapy*. 2016; 61(6): 281-286.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000445045>.
- Harimoto N., Hoshino K., Muranushi R., et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic neuroendocrine tumors with special reference to tumor-associated macrophages. *Pancreatol*. 2019; 19(6): 897-902.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.08.003>.
- Андросова А.В., Орлова Р.В., Иванова А.К., et al. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного

- тракта. *Фарматека*. 2022; 29(7): 83-88.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>. [Androsova A.V., Orlova R.V., Ivanova A.K., et al. The role of some factors of systemic inflammation in the course of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pharmateka*. 2022; 29(7): 83-88.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>. (In Rus)].
15. Pusceddu S., Vernieri C., Di Maio M., et al. Impact of diabetes and metformin use on enteropancreatic neuroendocrine tumors: Post hoc analysis of the CLARINET study. *Cancers*. 2021; 14(1): 69.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14010069>.
 16. Barrea L., Muscogiuri, G., Modica, R., et al. Cardio-metabolic indices and metabolic syndrome as predictors of clinical severity of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Front Endocrinol*. 2021; 12: 649496.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649496>.
 17. Серебренникова С.Н. Патопфизиология метаболического синдрома: учебное пособие. С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, И.Ж. Семинский. Иркутск: ИГМУ. 2017: 52. [Serebrennikova S.N. Pathophysiology of metabolic syndrome: study manual. S.N. Serebrennikova, E.V. Guzovskaya, I.Zh. Seminsky. Irkutsk: IGMU. 2017: 52. (In Rus)].
 18. Boccellino M. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16): 5642.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165642>.
 19. Colao A., de Nigris F., Modica R., Napoli C. Clinical epigenetics of neuroendocrine tumors: the road ahead. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 604341.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.604341>.
 20. Vanacore D., Messina G., Lama S., et al. Effect of restriction vegan diet's on muscle mass, oxidative status, and myocytes differentiation: a pilot study. *J Cell Physiol*. 2018; 233(12): 9345-9353.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26427>.
 21. Giudice A., Montella M., Boccellino M., et al. Epigenetic changes induced by green tea catechins are associated with prostate cancer. *Curr Mol Med*. 2017; 17(6): 405-420.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1566524018666171219101937>.
 22. You J., Liu W.Y., Zhu G.Q., et al. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015; 6(23): 19880-19890.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4166>.
 23. Tian S., Liu Y., Feng A., et al. Metabolically healthy obesity and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a protocol for a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e032742.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032742>.

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.
 Александра Валерьевна Андросова / Aleksandra V. Androsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>.
 Наталья Петровна Беляк / Natalya P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>.
 Анастасия Константиновна Иванова / Anastasya K. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>.
 Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.
 Анна Алексеевна Варанкина / Anna A. Varankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.





© Г.Г. Прохоров¹, И.А. Буровик^{1,2}, А.К. Носов¹, Д.Г. Прохоров³,
Н.А. Щекутеев¹, М.В. Беркут¹

Криоабляция в лечении онкоурологических больных с олигометастатическими поражениями костей

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Georgy G. Prokhorov¹, Ilya A. Burovik^{1,2}, Alexander K. Nosov¹, Denis G. Prokhorov³,
Nikita A. Schekuteev¹, Mariya V. Berkut¹

Cryoablation in the Treatment of Onco-urology Patients with Oligometastatic Bone Lesions

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

²St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation

³A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Частота олигометастатического поражения костей скелета в онкоурологии может варьировать в зависимости от типа рака и стадии заболевания: при раке предстательной железы и почки олигометастазы в кости скелета могут быть обнаружены у 20-30 % пациентов при первичном обращении и гораздо реже при уротелиальном раке. Паллиативное применение метастаз-направленной терапии в виде чрескожной криоабляции олигометастазов направлено на контроль болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов.

Цель. Изучение влияния миниинвазивной чрескожной криоабляции, выполняемой в условиях КТ-навигации, на уровень болевого синдрома у больных онкоурологического профиля с олигометастатическим поражением костей.

Материалы и методы. За период с 2019 по 2023 гг. в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проведена чрескожная криоабляция костных олигометастазов у 27 пациентов при прогрессировании рака предстательной железы, почки и мочевого пузыря. Показаниями к операции рассматривали возможность достижения полной циторедукции единичных клинически значимых метастазов костей скелета (олигометастаз) и/или наличие некупируемого болевого синдрома вследствие вовлечения или сдавления нервных стволов с расстройствами чувствительности и движений. Процедуру мини-инвазивной чрескожной пункционной стереотаксической криоабляции выполняли в условиях КТ-навигации под наркозом с использованием Российской мини-инвазивной криохирургической системой «МКС» под контролем КТ-визуализации и прямой термометрии зоны охлаждения.

Результаты. Контрольное обследование 20 (74,0 %) пациентов через один год после метастаз-направленной терапии показало полную девитализацию соответствующих метастатических очагов. У пяти пациентов были выполнены повторные процедуры последовательно по мере появления метастатических метастазов. Качество жизни больных

Introduction. The frequency of oligometastatic bone lesions in urology depending on cancer type and stage. In prostate and renal cancers, oligometastatic bone lesions are detected in 20-30% of patients at disease manifestation, while they are significantly less common in urothelial cancer. Palliative metastasis-directed therapies, such as percutaneous cryoablation of oligometastases, aim to control pain and improve patients' quality of life.

Aim. This study aimed to evaluate the effect of minimally invasive percutaneous cryoablation, performed under CT guidance, on pain levels in uro-oncology patients with oligometastatic bone lesions.

Materials and Methods. From 2019 to 2023, percutaneous cryoablation of bone oligometastases was performed on 27 patients with progressive prostate, renal, and bladder cancers at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. The indications for surgery included the potential for complete cytoreduction of clinically significant solitary bone metastases and/or refractory pain due to nerve involvement or compression, leading to sensory and motor disturbances. The minimally invasive percutaneous stereotactic cryoablation procedure was conducted under general anesthesia and CT guidance using the Russian-made "MCS" minimally invasive cryosurgical system with liquid nitrogen. CT imaging and direct thermometry were used to monitor the freezing zone.

Results. Follow-up examinations of 20 patients (74%) one year after metastasis-directed therapy demonstrated complete devitalization of the targeted metastatic lesions. Five patients underwent repeat procedures sequentially as new metachronous metastases appeared. Throughout the observation period, patients' quality of life remained satisfactory. In seven patients,

на протяжении всего периода наблюдения оставалось удовлетворительным. У семи пациентов после паллиативной противоболевой криоабляции с исходной болью на уровне 4–8 баллов по визуальной аналоговой шкале болевой синдром был купирован полностью, у остальных существенно снизился.

Выводы. Мини-инвазивная стереотаксическая криоабляция позволяет девитализировать внутрикостные очаги и может рассматриваться в качестве паллиативного лечения больных онкоурологического профиля для устранения локального болевого синдрома при олигометастазах.

Ключевые слова: криохирургия; навигация; криоабляция; метастаз-направленная терапия; олигометастазы

Для цитирования: Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Щекутеев Н.А., Беркут М.В. Криоабляция в лечении онкоурологических больных с олигометастатическими поражениями костей. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1142-1149.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1142-1149

✉ Контакты: Беркут Мария Владимировна, berkutv91@gmail.com

Актуальность

Метастатическое поражение костей осложняет течение заболевания у 65–75 % пациентов при раке предстательной железы (РПЖ), у 40 % — при раке мочевого пузыря (РМП) и у 20–25 % — при раке почки (РП) независимо от проводимого лечения [1]. При первичном обращении к онкологу диссеминированный процесс диагностируют в 21,6 % случаях РПЖ и в 18,7 % — при РП. Пациенты с РМП, вероятно, раньше, чем иные урологические больные, обращаются к врачу, и тем не менее в 8,8 % диагноз устанавливается уже на стадии метастазирования. Средняя продолжительность дальнейшей жизни больных составляет 6–9 мес. при РМП, 12 мес. — при РП и 12–53 мес. — при РПЖ [2]. Качество жизни пациентов прогрессивно снижается на фоне болевого синдрома, возникновения патологических переломов, сдавления спинного мозга, анемии [1].

Действующие практические рекомендации включают лекарственную, лучевую, радиоизотопную терапию, хирургические вмешательства, порой весьма травматичные, а также паллиативное лечение [3]. При корешковых болях акцент делается на применении радиочастотной термоабляции [4].

Новые возможности паллиативного лечения показывает опыт применения криогенных методов с минимальной травматичностью вмешательства [5–8]. Основу современной технологии криоабляции составляют фундаментальные научные исследования [9], экспериментальные данные об изменениях прочности и структуры костной ткани при ее охлаждении [10] и работы клиницистов [11]. Цель данного исследования состояла в изучении возможностей миниинвазивной чрескожной криоабляции, выполняемой в условиях КТ-навигации, визуального и темпе-

initial pain levels of 4-8 on the visual analog scale (VAS) were completely alleviated following palliative cryoablation, while the remaining patients experienced significant pain reduction.

Conclusions. Minimally invasive stereotactic cryoablation effectively devitalizes bone lesions and may be considered a palliative treatment option for uro-oncology patients to relieve localized pain associated with oligometastases.

Keywords: cryosurgery; navigation; cryoablation; metastasis-directed therapy; oligometastases

For Citation: Georgy G. Prokhorov, Ilya A. Burovik, Alexander K. Nosov, Denis G. Prokhorov, Nikita A. Schekuteev, Mariya V. Berkut. Cryoablation in the treatment of onco-urology patients with oligometastatic bone lesions. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1142-1149. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1142-1149

ратурного мониторинга процедуры криодеструкции метастатических поражений костей скелета у больных онкоурологического профиля.

Материалы и методы

За период 2019–2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выполнена миниинвазивная чрескожная пункционная криоабляция олигометастатического поражения костей 27 больным, страдающим раком предстательной железы (РПЖ), раком почки (РП) и раком мочевого пузыря (РМП) в рамках апробации клинических исследований: 9 пациентов — с РПЖ, 13 — с РП и 5 — с РМП. Первично множественное злокачественное заболевание по всей группе зарегистрировано у 6 пациентов: 4 сочетания — РПЖ и РП, одно сочетание — РПЖ, РП и РМП, одно — РПЖ и рака легкого. При первично множественном заболевании каждая форма опухоли могла быть источником метастазирования, поэтому диагноз актуального статуса зависел от результата гистологического изучения внутрикостного метастаза.

Размеры очагов поражения варьировали от 1 до 8 см в наибольшем измерении. Опухоли в наибольшем измерении более 5 см в 7 наблюдениях выходили за пределы кости с формированием мягкотканного компонента. Форма внекостной части метастазов приближалась к овальной или шаровидной. В губчатом слое плоских костей очаги имели тенденцию к распространению между компактными пластинками, имея уплощенную неправильную форму и повторяя контуры кости.

Болевой синдром доминировал в жалобах 16 пациентов и был связан с поражением позвоночника, ребер, подвздошной или седалищной костей. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) колебалась от 4 до 8

баллов, зависела от размеров метастаза, вовлечения нервных ветвей, давления опухоли на органы таза, от физических нагрузок и дыхательных движений. Снижение качества жизни напрямую было связано с интенсивностью боли. Прогрессирование остеобластических метастазов РПЖ сопровождалось нарастанием цифр ПСА, склерозированием кости, что выявлялось до появления клинической симптоматики при плановом обследовании. Локализация метастазов с обозначением болевого синдрома представлена в табл. 1.

Все пациенты с метастатическими поражениями костей скелета получали специфическое противоопухолевое лечение, подверглись ранее хирургическим вмешательствам по поводу основного заболевания в должном объеме. В случаях первично множественного онкологического заболевания метастазирование протекало наиболее агрессивно. Проведение открытых хирургических вмешательств и стереотаксической лучевой терапии, как возможных вариантов локального лечения, во всех случаях рассматривалось, но признавалось клинически нецелесообразным.

Криоабляцию включали в план лечения по решению онкологического консилиума, если боль имела понятную локальную причину и ее источник был доступен для безопасного пункционного доступа. Операцию, а точнее — процедуру криоабляции, выполняли в условиях дневного или краткосрочного стационара. Госпитализация в отделение онкоурологии позволяла одновременно оказывать пациентам специализированную помощь, корректировать медикаментозную терапию, что способствовало формированию у больных позитивного психологического фона.

Процедуру выполняли под эндотрахеальным наркозом в КТ-кабинете в положении больного на спине, на боку или на животе, в зависимости от локализации поражения и направления пункционного доступа. Работу начинали с трепанобиопсии для верификации процесса, если это не было сделано ранее. При планировании и выполнении самой процедуры объем криодеструкции очага рассчитывали, опираясь на известные характеристики криозондов в части размеров и формы формируемых ими ледяных эллипсов в

условиях запрограммированных режимов охлаждения. Использовали отечественные миниинвазивные криохирургические системы серии МКС на основе жидкого азота с возможностью активного управления температурой при охлаждении и оттаивании. Оборудование оснащено специальным комплектом инструментов для прохождения костных преград. Применяли от одного до четырех криозондов с диаметрами иглы 1,5 мм, 2,0 и 3 мм, что зависело от размера опухоли и обеспечивало полное окружения очага поражения ледяным шаром с захватом 2–5 мм неизмененной костной ткани. При размерах опухоли более 6 см в диаметре вмешательства носили исключительно паллиативный характер и имели целью купирование болевого синдрома. При экстраоссальном распространении новообразования позицию криозондов для обезболивания акцентировали на промораживание вовлеченных в опухоль нервных стволов. Для прогнозирования негативных последствий денервации, если таковые были неизбежны, предварительно выполняли блокаду нерва 2 % раствором лидокаина. Если обезболивание было эффективным и это, по мнению пациента, не снижало, а повышало качество жизни, выполняли криоабляцию. Специфические детали навигации инструментов и мониторинга процедуры описаны нами в ранних публикациях [12].

Результаты

Кровопотеря из точек прокола кожи не превышала 10 мл. В ближайшем послеоперационном периоде осложнений не было. Пациенты без исходного тяжелого болевого синдрома после пробуждения жаловались на умеренную боль или появление дискомфорта в зоне низкотемпературного воздействия. Это не мешало им покинуть стационар в течение суток. В сложных случаях паллиативного обезболивания потеря чувствительности в зоне замороженных нервных ветвей и парез мышц закономерно сопутствовали криогенным вмешательствам. Эти последствия не являлись осложнением, т. к. были прогнозируемыми и заранее согласованными с пациентами. Однако больные после процедуры

Таблица 1. Распределение пациентов по локализации метастатического очага (скобках указано число больных с болевым синдромом более 6 единиц по ВАШ)

Table 1. Distribution of patients by localization of oligometastasis (the number of patients with pain syndrome more than 6 points on VAS given in brackets)

| Диагноз | Кости таза | Ребра, грудина, лопатка | Позвоночник | Всего |
|---------|------------|-------------------------|-------------|---------|
| РПЖ | 5 | 3 (1) | 1 (1) | 9 (2) |
| РП | 8 (4) | 4 (4) | 1 (1) | 13 (9) |
| РМП | 4 (4) | 1 (1) | - | 5 (5) |
| Итого | 17 (8) | 8 (6) | 2 (2) | 27 (16) |

нуждались в освоении приспособлений для самостоятельного передвижения. В дальнейшем они адаптировались к новому состоянию и выписывались из стационара на третьи сутки.

Наблюдение в течение трех лет за больными с болевым синдромом, перенесшими процедуру паллиативной криоабляции, показало, что боль в прежнем ее виде не возобновлялась. Однако у четырех из пяти пациентов с РМП заболевание продолжало медленно прогрессировать, что сопровождалось появлением новых очагов. Двое больных с РМП умерли на фоне раковой интоксикации через 3 и 4 мес. после выписки из стационара; три пациента (1 — РП, 2 — РПЖ) продолжают лечение по месту жительства и положительно оценивают результаты криоабляции. При этом у женщины с РМП на фоне исходного обширного поражения подвздошной кости после выполненной криоабляции развился перелом крыла подвздошной кости с расхождением отломков. Пациентка сохранила активность и при ходьбе пользуется локтевым упором. Гистологический контроль при очередном обследовании показал отсутствие опухолевых клеток в зоне криоабляции, но замечено появление нового очага в другой кости. Один пациент (РМП) полностью восстановил работоспособность и качество жизни.

Трехлетние результаты лечения больных с РП показывают устойчивый положительный результат у восьми пациентов, трое продолжают лечение на фоне медленного прогрессирования заболевания, и один из них в возрасте 46 лет с интервалом в 8 и 12 мес. перенес три процедуры криоабляции метастатических очагов в ре-

бре, в подвздошной кости, в теле Th12 позвонка с полной девитализацией всех трех очагов. Два пациента умерли в течение полугода по причине сопутствующих заболеваний, с одним потеряна связь. Лучшие результаты зарегистрированы при РПЖ. У всех пациентов после криоабляции, по данным ПЭТ-КТ, очаги утратили активность, уровень ПСА снизился до уровня, близкого к нулю. Пациенты остаются под контролем, сохраняют физическую активность и обычный уровень качества жизни. Динамика болевого синдрома представлена на рис. 1.

Обсуждение

Лечение больных с метастатическими поражениями костей опирается на системную терапию основного заболевания и применение методов локального контроля, которые несмотря на паллиативный характер оказывают существенное влияние на течение заболевания. При мультидисциплинарном подходе оценивают возможности хирургических вмешательств [13] или лучевой терапии. Эффективность дистанционной лучевой терапии в отношении общего обезболивающего эффекта достигает 60–90 %, при оценке общего эффекта колеблется от 53 до 88 % и в 25 % случаях позволяет получить полный эффект [14]. Однако частота полного обезболивания при раке предстательной железы не превышает 41 %, при раке почки — 28,3 % [15]. Радионуклидная терапия оказывается эффективной в 60–80 % случаев, особенно при гормонально зависимых опухолях с вероятностью полного обезболивания 15–35 % [16].

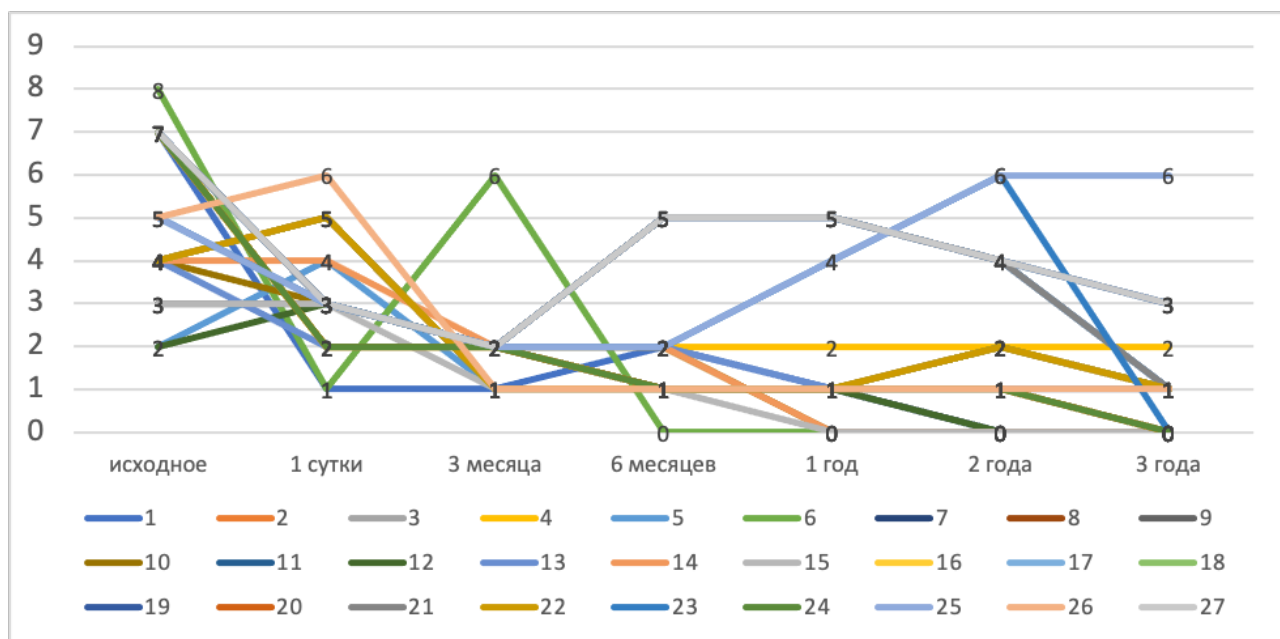


Рис. 1. Изменение интенсивности болевого синдрома по ВАШ у разных пациентов после криоабляции внутрикостных метастазов
Fig. 1. Change in pain intensity according to VAS in different patients after cryoablation of intraosseous metastases

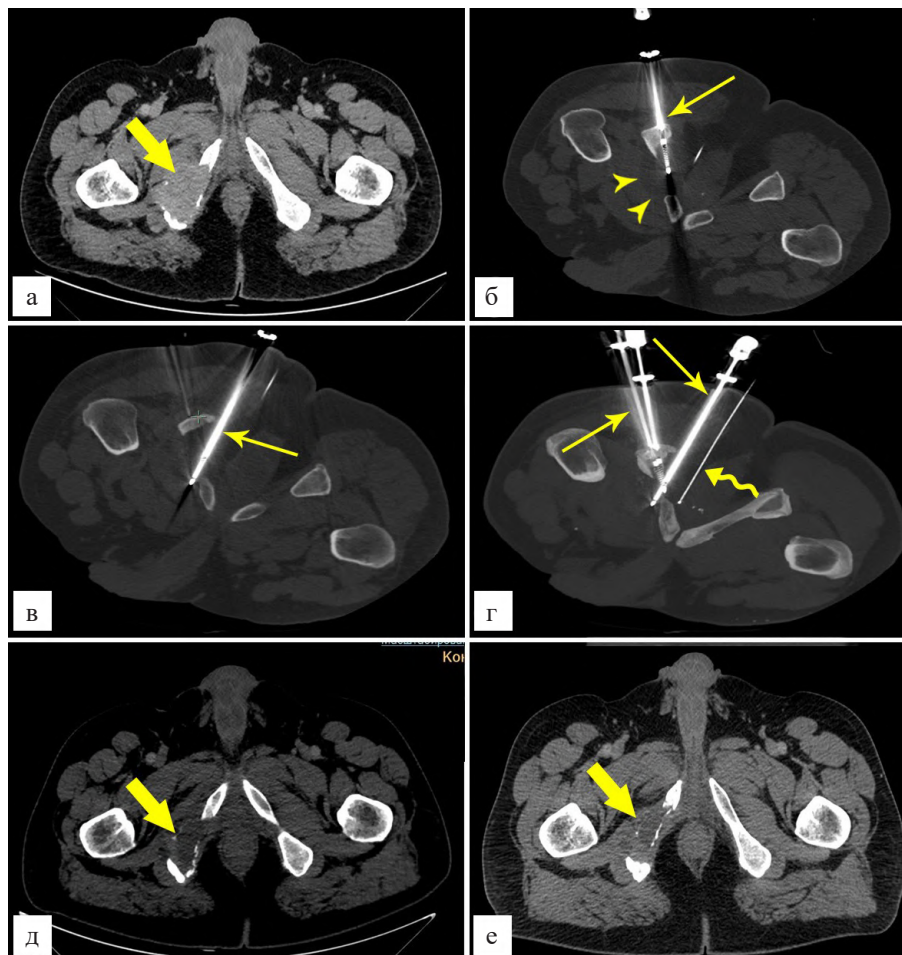


Рис. 2. КТ-изображения на уровне таза пациента А., 66 лет, с диагнозом: рак мочевого пузыря T3N2Mb, состояние после цистэктомии с тазовой лимфаденэктомией и деривации мочи по Брикеру. а — метастаз в правой седалищной кости (толстая стрелка), состояние перед локальным лечением; б — контрольный скан на уровне первого криозонда, проведенного в метастаз через седалищный бугор (тонкая стрелка), видны границы ледяного шара (головки стрелок); в — контрольный скан на уровне второго криозонда, введенного интратуморально (тонкая стрелка); г — КТ-реформация толщиной 3 см, видны криозонды (тонкие стрелки) и термодара, установленная к прямой кишке и предстательной железе (волнистая стрелка); д — локальный статус зоны метастатического поражения кости через 10 мес. после криоабляции (толстая стрелка), отмечается уменьшение размеров опухоли, снижение ее плотности за счет крионекроза, е — локальный статус зоны метастатического поражения кости через 17 мес. после криоабляции (толстая стрелка), отмечается частичное восстановление кортикального слоя кости.

Fig. 2. CT images of the pelvis of patient A, 66 years old, diagnosed with bladder cancer T3N2Mb, condition after cystectomy with pelvic lymphadenectomy and urinary diversion according to Bricker. а — metastasis in the right ischium (thick arrow), condition before local treatment; б — control scan at the level of the first cryoprobe passed into the metastasis through the ischial tuberosity (thin arrow), the boundaries of the ice ball are visible (arrowheads); в — control scan at the level of the second cryoprobe inserted intratumorally (thin arrow); г — CT reformation 3 cm thick, cryoprobes (thin arrows) and a thermocouple installed to the rectum and prostate gland (wavy arrow) are visible; д — local status of the zone of metastatic bone damage 10 months after cryoablation (thick arrow), there is a decrease in tumor size, a decrease in its density due to cryonecrosis, е — local status of the zone of metastatic bone damage 17 months after cryoablation (thick arrow), partial restoration of the cortical bone layer.

Стереотаксическая технология облучения наиболее эффективна и позволяет достичь общего обезболивания не ниже 80 % при уровне локального контроля 85–90 % [17]. Стереотаксическая криоабляция остается в рамках ограниченного клинического применения. Имеющиеся публикации позитивны [18], но опыт применения пункционной технологии криодеструкции внутрикостных поражений несравним с объемом доказательной базы при лучевой терапии. Представляемые единичные наблюдения отражают первое впечатление от использования современной криотехнологии в паллиативном лечении онкологических пациентов. Они показывают достаточно зрелую разработку технологии вме-

шатательства, позволяющую контролировать процесс разрушения опухоли в реальном времени. Обезболивающий эффект процедуры не зависит от гистологического вида первичной опухоли и основан на подавлении ее активности. При паллиативном обезболивании криоабляция направлена прежде всего на подавление опухолевого очага, и анальгезии — это вторичный эффект криогенного воздействия. Криоабляция с целью обезболивания представлялась клинически оправданной при негативном ближайшем прогнозе заболевания, если она не создавала угрозы развития осложнений и могла облегчить состояние пациентов. Достичь обезболивания удалось у семи больных, несмотря на то, что

полная девитализации опухоли в таких случаях представлялась невозможной. Рядом с областью крионекроза продолжался рост опухолевой ткани, что подтверждалось контрольной биопсией у 4 больных с РМП и у трех больных с РП, однако в клиническом течение заболевания болевой синдром в прежнем его виде не возобновлялся.

Криодеструкция позволяет полностью девитализировать опухолевую ткань, сохраняет пациентам привычный образ жизни и дает им существенную психоэмоциональную поддержку. При олигометастатических поражениях санация симптомных очагов выводит пациентов на более высокий уровень курабельности, позволяя планировать активные хирургические вмешательства. Так, пациентке 68 лет с опухолью почки, метастатическим поражением лобковой кости, с патологическим переломом плечевой кости, после криоабляции метастаза области таза была выполнена резекция плечевой кости с остеосинтезом с хорошим клиническим результатом.

Особенности криоабляции проявились в том, что обезболивающий эффект при исходно интенсивной боли развивался в ближайшие сутки. Однако при ее низком уровне после криоабляции происходило временное усиление болевого синдрома, что связано с нанесением пациенту некоторой травмы и неизбежным отеком тканей в зоне криовоздействия. Динамика обезболивающего эффекта при лучевой терапии иная [15]. Вероятно, что эффективность криоабляции связана с правильным определением показаний для случаев с ограниченными размерами метастаза, с понятной и легко устранимой локальной причиной болевого синдрома. Такой подход может облегчить онкологу ведение наиболее сложной категории пациентов.

Для врачей, владеющих методикой трепанации костей и технологией интервенционной радиологии, освоение стереотаксической криоабляции не представит трудностей после дополнительной подготовки в режиме рабочего прикомандирования. Использование инструментов многократного применения, доступного хладагента и отечественного миниинвазивного криогенного оборудования позволяет решать организационные вопросы.

Пациенты, некурабельные при стандартной оценке их статуса, но составляющие большую часть онкологических больных, могут быть эффективно обезболены минимально травматичной процедурой с одновременным регрессом метастазов, стабилизацией состояния и улучшением показателей качества жизни. Полноценная реализация новых возможностей паллиативного лечения пациентов с метастатическими поражениями костей в повседневной клинической практике остается острой медицинской и соци-

альной проблемой. Рентгенологическая картина зон поражения после криоабляции остеолитических очагов выявляла уменьшение мягкотканного опухолевого очага, снижение его плотности и формирование склеротического ободка вокруг девитализированной зоны (рис. 2).

Выводы

Миниинвазивная пункционная стереотаксическая криоабляция метастатических поражений костей не оказывает негативного влияния на течение заболевания, может применяться в паллиативном лечении больных онкоурологического профиля для устранения локального болевого синдрома. При олигометастатических поражениях костей криоабляция позволяет полностью девитализировать локализованные внутрикостные очаги.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол No 6/134 от 31.07.2017.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol No 6/134, dated 31 July 2017 was approved by the Biomedical Ethics Committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Прохоров Г.Г. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Буровик И.А. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Прохоров Д.Г. — планирование исследования, разработка методов, анализ результатов;

Щекунеев Н.А. — сбор клинических данных, проведение экспериментов;

Носов А.К. — планирование исследования, редактирование текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Беркут М.В. — сбор клинических данных, написание статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Prokhorov G.G. — developed the research design, revised and edited the article;

Burovik I.A. — developed the research design and methods, analysed the data;
 Prokhorov D.G. — designed the research, developed the methods, and analysed the results;
 Nosov A.K. — developed the research design, revised and edited the article;
 Schekuteev N.A. — developed the research design, analysed the data;
 Berkut M.V. — collected clinical data and drafted the article.
 All authors have approved the final version of the article to be published and agree to take responsibility for all aspects of the work, including proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weidle U.H., Birzele F., Kollmorgen G., Rieger R. Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Genomics Proteomics*. 2016; 13(1): 1-12.-URL: <https://cgp.iiarjournals.org/content/13/1/1.long>.
- Selvaggi G., Scagliotti G.V. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56(3): 365-378.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2005.03.011>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842805000661?via%3Dihub>.
- Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А. et al. Патология костной ткани. Практические рекомендации RUSSCO. Часть 2. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2):48–60. -DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-03>. [Bagrova S.G., Basin E.M., Borzov K.A. et al. Pathology of bone tissue. RUSSCO Practical Recommendations. Part 2. Malignant tumors 2024; 14(3s2):48-60. -DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-03>. (In Rus)].
- Goetz M.P., Callstrom M.R., Charboneau J.W., et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 300-306.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.097>.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.03.097?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- Arrigoni F., Bianchi G., Formiconi F., et al. CT-guided cryoablation for management of bone metastases: a single center experience and review of the literature. *La Radiologia Medica*. 2022; 2(127): 199-205.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01437-6>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-021-01437-6>.
- Beckham T.H., Yang T.J., Gomez D., Tsai C.J. Metastasis-directed therapy for oligometastasis and beyond. *BJC*. 2021; 1(124): 136-141.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01128-5>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7782796>.
- Kistler B.J., Damron T.A. Latest developments in surgical and minimally invasive treatment of metastatic bone disease. *Curr Surg Rep*. 2014; 4(2): 1-12.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s40137-014-0049-y>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40137-014-0049-y>.
- Uri I.F., Garnon Ju., Tsoumakidou G., Gangi A. An ice block: a novel technique of successful prevention of cement leakage using an ice ball. *CVIR*. 2015; 2(38): 470-474.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0991-1>.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-014-0991-1>.
- Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. М-СПб, изд-во «Книга по требованию». 2017; 608. [Prokhorov G.G., Belyaev A.M., Prokhorov D.G. Fundamentals of clinical cryomedicine. M-SPb, publishing house «Book on Requirements». 2017; 608. (In Rus)].
- Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Сушников В.А., et al. Изменения структуры и механической прочности кости после пункционной криодеструкции в эксперименте. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25(2): 123-133.-DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-123-133>.-EDN: JXWRKY.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_38538938_67338693.pdf. [Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Sushnikov V.A., et al. Changes in the structure and mechanical properties of the bone after puncture cryoablation: experimental study. *Travmatologiya i ortopediya Rosii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019; 25(2): 123-133.-DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-123-133>.-EDN: JXWRKY.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_38538938_67338693.pdf. (In Rus)].
- Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Багненко С.С., et al. Пункционная чрескожная стереотаксическая криоабляция в купировании боли при метастатическом поражении костей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2022; 5 (1): 65-73.-EDN: KPLDYS.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48100934_43531319.pdf. [Burovik I.A., Prokhorov G.G., Bagnenko S.S., et al. Punctural percutaneous image-guided cryoablation for pain relief in bone metastases. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022; 5(1): 65-73.-EDN: KPLDYS.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_48100934_43531319.pdf. (In Rus)].
- Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Оконечникова Д.В. Технология пункционной криоабляции метастатических поражений костей. *Вопросы онкологии*. 2021; 67 (4): 554-558.-EDN: ENOIXN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-554-558>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46503561_58182961.pdf. [Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Burovik I.A. Cryoablation technology for bone metastases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67 (4): 554-558.-EDN: ENOIXN.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-554-558>.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_46503561_58182961.pdf. (In Rus)].
- Бухаров А.В., Курильчик А.А., Барашев А.А., et al. Разработка прогностической модели у пациентов с метастатическим поражением костей для выработки тактики хирургического лечения. *Современная Онкология*. 2022; 24(3): 440-445.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201865>. [Buharov A.V., Kurilchik A.A., Barashev A.A., et al. Development of a prognostic model in patients with metastatic bone lesions to choose surgical treatment: retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2022; 24(3): 440-445.-DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201865>. (In Rus)].
- Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М. Боль, как критерий радиочувствительности костных метастазов. Сравнительная эффективность лучевой терапии у больных с костными метастазами различной природы. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(5): 699-706.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-699-706>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1255>. [Khmelevsky E.V., Bychkova N.M. Pain as the evaluation criterion for bone metastasis radiosensitivity. Comparative efficacy of radiation therapy in patients with bone metastases of various primary tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67 (5): 699-706.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-5-699-706>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1255>. (In Rus)].

- 2021-67-5-699-706.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1255>. (In Rus)].
15. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016; 5(6): 12-20.-EDN: XHJOQF.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2016/6/downloads/ru/12305218X2016061012>. [Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016; 5(6): 12-20.-EDN: XHJOQF.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2016/6/downloads/ru/12305218X2016061012>. (In Rus)].
 16. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Радий-223 в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология*. 2017; 13(3): 140-147.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147>. [Matveev V.B., Markova A.S. Radium-223 in treatment of castration-resistant prostate cancer with skeletal metastases. *Cancer Urology*. 2017; 13(3): 140-147.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-140-147> (In Rus)].
 17. Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019; 8(4): 295-302.-EDN: XDUALP.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041295>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2019/4/downloads/ru/12305218X2019041295>. [Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Current approaches to radiotherapy for skeletal metastatic lesions. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019; 8(4): 295-302.-EDN: XDUALP.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041295>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2019/4/downloads/ru/12305218X2019041295>. (In Rus)].
 18. Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiol Imaging Cancer*. 2021; 3(2): e200101.-DOI: <https://doi.org/10.1148/rycan.2021200101>.

Поступила в редакцию / Received / 27.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Георгий Георгиевич Прохоров / Georgy G. Prokhorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2267-9961>, SPIN 9166-4705.

Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN: 1923-6457.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.

Денис Георгиевич Прохоров / Denis G. Prokhorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5795-337X>, SPIN: 5957-6715.

Никита Андреевич Щекутеев / Nikita A. Shchekuteev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9625-3907>.

Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>.





© З.М. Хамгоков¹, Ф.А. Загребин², Г.А. Янус^{2,3}, А.Р. Венина²,
А.А. Романько², А.Ш. Пирмагомедов⁴, А.О. Кадырова¹, Е.В. Белогубова²,
Е.И. Дژهус², А.П. Соколенко^{2,3}, Е.Н. Имянитов^{2,3}

Спектр мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* и *TP53* у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, г. Нальчик, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 1», г. Нальчик, Российская Федерация

© Zaur M. Khamgokov¹, Fyodor A. Zagrebina², Grigory A. Yanus^{2,3}, Aigul R. Venina²,
Alexandr A. Romanko², Albert Sh. Pirmagomedov⁴, Azinat O. Kadyrova¹, Evgeniya V. Belogubova²,
Elizaveta I. Dzheus², Anna P. Sokolenko^{2,3}, Evgeny N. Imyanitov^{2,3}

Spectrum of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* and *TP53* Mutations in Breast and Ovarian Cancer Patients from Kabardino-Balkaria

¹Republican Cancer Center, the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, the Russian Federation

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

³St. Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴City Hospital No.1, the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, the Russian Federation

Введение. У больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) — представительниц народностей с относительно компактным проживанием и выраженным «эффектом основателя» анализ этноспецифических мутаций *BRCA1* и *BRCA2* может быть приемлемой альтернативой секвенированию полной кодирующей последовательности этих генов.

Цель. Характеристика спектра РМЖ- и РЯ-ассоциированных патогенных вариантов у пациенток кабардинской и балкарской национальностей, проживающих в Кабардино-Балкарской Республике (КБР), и выявление повторяющихся аллелей.

Материалы и методы. В исследование включено 273 больных РМЖ (n = 200) и РЯ (n = 73): 221 кабардинка, 44 балкарки и 8 пациенток со смешанным кабардино-балкарским происхождением. Информация об этнической принадлежности предоставлялась пациентками. Кодирующие последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*, а также *PALB2*, *ATM* и *TP53* были проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. В исследованной группе выявлено 39 патогенных вариантов *BRCA1/BRCA2*. В группе РМЖ было обнаружено 26 носителей мутаций (13 %); в спектре мутаций преобладали аллели *BRCA1* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), p = 0,007). Среди РЯ было обнаружено 8/73 (11 %) мутаций *BRCA1* и 5/73 (6,8 %) мутаций *BRCA2*. В спектре патогенных аллелей 84 % вариантов были повторяющимися. Самым частым аллелем, обнаруженным как у пациенток кабардинского (n = 6), так и балкарского происхождения (n = 3), являлся миссенс-ва-

Introduction. In patients with breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) who belong to ethnic groups with relatively dense populations and a strong founder effect, analysis of ethnic-specific mutations in *BRCA1* and *BRCA2* may be a cost-effective alternative to sequencing the full coding sequences of these genes.

Aim. To characterize the spectrum of BC- and OC-associated pathogenic variants in patients of Kabardian and Balkar nationalities living in the Kabardino-Balkarian Republic (KBR) and to identify recurrent alleles.

Materials and methods. The study included 273 BC (n = 200) and OC (n = 73) patients: 221 Kabardian, 44 Balkar and 8 patients of mixed Kabardino-Balkarian origin. Information on ethnicity was provided by the patients. The coding sequences of the *BRCA1* and *BRCA2* genes, as well as *PALB2*, *ATM* and *TP53* were analyzed using targeted next generation sequencing.

Results. In total, 39 *BRCA1/BRCA2* pathogenic variants were identified in the study group. The frequency of mutations in the BC group was 13 % (n = 26). There was a higher prevalence of *BRCA2* alleles compared to *BRCA1* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), p = 0.007). In OCs, 8/73 (11 %) *BRCA1* mutations and 5/73 (6.8 %) *BRCA2* mutations were found. In the spectrum of pathogenic alleles, 84 % of the variants were recurrent. The most common allele, detected in both Kabardian (n = 6) and Balkar (n = 3) patients, was the missense variant *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg].

риант *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg]. К другим повторяющимся в этом регионе патогенным вариантам относятся *BRCA1* c.5266dupC (n = 5), c.1961delA (n = 4), *BRCA2* c.993_994delAA (n = 4), c.8437G>T [p.Gly2813Ter] (n = 4), c.6486_6489delACAA (n = 4), c.8009C>A [p.Ser2670Ter] (n = 2). У балкарцев единственным повторяющимся аллелем был *BRCA2* c.7868A>G. Патогенные аллели *ATM* были обнаружены у 8 пациенток (3,0 %), при этом только один патогенный вариант встретился более одного раза (*ATM* c.8874_8877del [rs770704493]). Патогенные и вероятно патогенные варианты *TP53* и *PALB2* обнаружены не были.

Выводы. Таким образом, спектр РМЖ/РЯ-ассоциированных мутаций в исследуемом регионе характеризуется выраженным «эффектом основателя» (founder-effect) в отношении гена *BRCA2*. Можно утверждать, что мутация *BRCA2* c.7868A>G [p.His2623Arg] — это мажорный founder-вариант у кабардинцев, и, вероятно, у балкарцев.

Ключевые слова: *BRCA1*; *BRCA2*; *ATM*; эффект основателя; рак молочной железы; рак яичников; Кабардино-Балкария

Для цитирования: Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш., КадYROVA А.О., Белогубова Е.В., Джеус Е.И., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* и *TP53* у пациенток с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1150-1156.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156

✉ Контакты: Загребин Фёдор Альбертович, zagrebinf@gmail.com

Введение

Молекулярная эпидемиология наследственных заболеваний часто демонстрирует разительные межпопуляционные отличия. Один из типичных примеров — это наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ). Известно, что в некоторых этнических группах выявлен «эффект основателя» (founder-effect) в отношении отдельных патогенных аллелей *BRCA1* и *BRCA2*, а также более «редких» генов наследственного РМЖ и/или РЯ, например, *TP53* [1, 2]. Помимо *BRCA1* и *BRCA2*, еще одним РМЖ-ассоциированным геном с высокой пенетрантностью мутаций является *PALB2* [3, 4]. Кроме того, существует спектр генов, вызывающих умеренное увеличение риска возникновения РМЖ, к таким относится, например, *ATM* [5]. Если у этнических славян генетика РМЖ и яичников сравнительно хорошо изучена [6–11], то для неславянских народностей, в т. ч. проживающих на территории Кабардино-Балкарской Республики (КБР), систематических исследований не проводилось.

Историческое развитие данного субъекта Российской Федерации носит сложный, комплексный характер. До 1921 г. балкарцы — тюркоязычный народ со сложным этногенезом, родственник карачаевцам; а также кабардинцы — народ адыгского происхождения, родственник черкесам, не были объединены в рамках одного административного образования. Более того, балкарская

Other recurrent pathogenic variants in this region included *BRCA1* c.5266dupC (n = 5), c.1961delA (n = 4), *BRCA2* c.993_994delAA (n = 4), c.8437G>T [p.Gly2813Ter] (n = 4), c.6486_6489delACAA (n = 4), c.8009C>A [p.Ser2670Ter] (n = 2). In Balkars, the only recurrent allele was *BRCA2* c.7868A>G. Pathogenic *ATM* alleles were detected in 8 patients (3.0 %), with only one pathogenic variant occurring more than once (*ATM* c.8874_8877del [rs770704493]). Pathogenic and likely pathogenic variants of *TP53* and *PALB2* were not observed.

Conclusion. Thus, the spectrum of BC/OC-associated mutations in the studied region is characterized by a pronounced founder effect in relation to the *BRCA2* gene. It can be argued that the *BRCA2* mutation c.7868A>G [p.His2623Arg] is a major founder variant in Kabardians, and probably in Balkars.

Keywords: *BRCA1*; *BRCA2*; *ATM*; founder effect; breast cancer; ovarian cancer; Kabardino-Balkaria

For Citation: Zaur M. Khamgokov, Fyodor A. Zagrebina, Grigory A. Yanus, Aigul R. Venina, Alexandr A. Romanko, Albert Sh. Pirmagomedov, Azinat O. Kadyrova, Evgeniya V. Belogubova, Elizaveta I. Dzheus, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyanitov. Spectrum of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* and *TP53* mutations in breast and ovarian cancer patients from Kabardino-Balkaria. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1150-1156. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1150-1156

часть КБР исторически подразделялась на пять различных регионов (пять горских обществ) [12]. В соответствии с происхождением из того или иного общества, балкарский народ можно подразделить на различные субэтнические группы. Популяционно-генетические исследования этого региона дают достаточно противоречивые результаты. Тем не менее они отражают исторические и лингвистические границы, пролегающие между различными этническими компонентами населения КБР [13, 14].

На данный момент численность населения КБР составляет около 900 тыс. человек [15]. По результатам Всероссийской переписи населения 2020 г., 58 % жителей КБР представлено кабардинцами и около 13 % — балкарцами [15]. Следует отметить, что доля славянского населения составляет около 19 %. Это один из самых высоких показателей среди других республик Северного Кавказа: например, доля славянского населения в Республике Ингушетия составляет всего 0,64 %, Чеченской Республике — 1,9 %, в Республике Дагестан — 3,3 % [15]. Заболеваемость РМЖ и РЯ в КБР сопоставима с общероссийскими показателями и составляет 26,5 и 9,5 случаев на 100 тыс. населения [16].

В последние годы для наследственного РМЖ и РЯ удалось установить выраженный «эффект основателя» в тех или иных народностях Северного Кавказа [17]: так, были обнаружены «карачаевская» (c.2907_2910delTAAA) и «чеченская» (c.3629_3630delAG) мутации в гене

BRCA1 и «ингушская» (с.5351dupA) и «осетинская» (с.6341delC) мутации в гене *BRCA2* [17]. В республике Кабардино-Балкария изучение наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ ранее сводилось лишь к поиску нескольких мутаций в генах *BRCA1* (5382insC, 185delAG, Cys61Gly), *BRCA2* (6174delT), а также *CHEK2* (1100delC, Ile157Thr), распространенных в большинстве российских регионов [18–20]. Эти мутации имеют славянское, балтийское, скандинавское или иное происхождение, но некавказское [1].

Настоящее исследование призвано охарактеризовать эпидемиологию наследственного РМЖ и РЯ среди основных народностей КБР при помощи современных методов молекулярной генетики.

Материал и методы

В исследование включено 273 пациентки, которые наблюдались в ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР (г. Нальчик) в период с 2021 по 2023 гг. с диагнозом РМЖ (n = 200) или РЯ (n = 73). Исследуемая группа включала 221 пациентку — кабардинку, 44 больных с балкарскими этническими корнями и 8 пациенток со смешанным кабардино-балкарским происхождением. Клиническая характеристика случаев представлена в табл. 1.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Исследование одобрено

локальным этическим комитетом. В качестве источника ДНК использованы лейкоциты периферической крови или архивные образцы нормальных тканей. Нуклеиновые кислоты из лейкоцитов выделяли с помощью стандартной фенол-хлороформной очистки. Для выделения ДНК из парафиновых срезов использовали коммерческие наборы cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche). Во всех образцах были проанализированы кодирующие последовательности генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*. Экзоны и экзон-интронные границы *PALB2* и *ATM* проанализированы в 261 и 226 случаях соответственно. Анализ выполнялся методом таргетного высокопроизводительного секвенирования. Подготовку и обогащение библиотек ДНК осуществляли в соответствии с KAPA HyperCap Workflow v3.0. с использованием наборов KAPA HyperPlus Kit (Roche). Протокол пробоподготовки включал стандартные этапы: ферментативную фрагментацию ДНК, репарацию концов и полиаденилирование, лигирование адаптеров, амплификацию библиотеки и два раунда гибридизации с зондами с последующим захватом гибридных комплексов с помощью стрептавидиновых магнитных частиц. Библиотеки секвенировали на платформах NextSeq 550 в режиме парных прочтений по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной прочтения 500X. Биоинформатическая обработка проводилась в соответствии с GATK Best Practice для детекции герминальных вариантов [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germline-short-variant-discovery-SNPs-Indels-]. Аннотацию

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп РМЖ и РЯ
Table 1. Characteristics of the BC and OC groups

| | РМЖ (n = 200) | РЯ (n = 73) |
|---|---------------|--------------|
| Средний возраст (диапазон) | 50.0 (20–82) | 59.7 (19–86) |
| ≤ 50 лет | 105 (52,5 %) | 18 (24,6 %) |
| 50 лет | 95 (47,5 %) | 55 (75,3 %) |
| Злокачественные новообразования ¹ у родственников первой линии | | |
| да | 53 (26,5 %) | 7 (9,6 %) |
| нет | 112 (56,0 %) | 19 (26 %) |
| нет данных | 35 (17,5 %) | 47 (64,4 %) |
| Подтип | | |
| Люминальный | 117 (58,5 %) | - |
| Трижды-негативный или ER-негативный | 30 (15,0 %) | - |
| Нет данных | 53 (26,5 %) | - |
| Этническая группа | | |
| Кабардинцы | 162 (81,0 %) | 59 (80,8 %) |
| Балкарцы | 32 (16,0 %) | 12 (16,4 %) |
| Смешанное происхождение | 6 (3,0 %) | 2 (2,7 %) |

¹относящиеся к спектру опухолей, ассоциированных с мутациями *BRCA1/2* (РМЖ, РЯ, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка).

вариантов осуществляли с использованием ресурса Annovar [https://annovar.openbioinformatics.org/en/latest/]; для интерпретации патогенности редких миссенс-вариантов использовали также ресурс InterVar [http://wintervar.wglab.org/] – инструмент для клинической интерпретации сиквенсных вариантов на основе рекомендаций ACMG/AMP 2015.

Результаты

В исследованной группе выявлено 39 патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2*. У больных РМЖ было обнаружено 26 мутаций (13 %); в спектре мутаций преобладали аллели *BRCA2* (*BRCA1*: 6/200 (3 %) vs. *BRCA2*: 20/200 (10 %), $p = 0,007$). Различий в частоте мутаций в подгруппах эстроген-позитивного и эстроген-негативного РМЖ выявлено не было. Среди РЯ было обнаружено 8/73 (11 %) мутаций *BRCA1* и 5/73 (6,8 %) мутаций *BRCA2*. Носительство патогенных вариантов *BRCA1* и *BRCA2* было ассоциировано с отягощенным семейным анамнезом (16/60 (26,7 %) vs. 14/131 (10,7 %), у пациенток с анамнезом и без соответственно, $p = 0,006$). У пациенток до 50 лет мутации обнаруживались несколько чаще (21/123 (17 %)), по сравнению с больными старше 50 лет (18/150 (12 %)), однако это различие не было достоверным.

В спектре патогенных аллелей 84 % вариантов были повторяющимися, т. е. обнаружены два и более раз (табл. 2). Самым частым аллелем являлся миссенс-вариант *BRCA2* с.7868A>G [p.His2623Arg]. Эта замена локализована в ДНК-связывающем домене *BRCA2* [21] и относится к числу патогенных, по данным ClinVar [VCV000038123.32]. Мутация *BRCA2* с.7868A>G обнаружена как у пациенток кабардинского ($n = 6$), так и балкарского происхождения ($n = 3$). Вариант был выявлен и у пациенток с РМЖ ($n = 5$), и у больных РЯ ($n = 4$). К другим повторяющимся в этом регионе патогенным вариантам относились *BRCA1* с.5266dupC ($n = 5$), с.1961delA ($n = 4$), *BRCA2* с.993_994delAA ($n = 4$), с.8437G>T [p.Gly2813Ter] ($n = 4$), с.6486_6489delACAA ($n = 4$), с.8009C>A [p.Ser2670Ter] ($n = 2$). У балкарцев единственным повторяющимся аллелем был уже упомянутый *BRCA2* с.7868A>G.

Патогенные аллели *ATM* были обнаружены у 8 пациенток (3,0 %), при этом только один патогенный вариант встретился более одного раза (*ATM* с.8874_8877del [rs770704493]). Частота носительства патогенных вариантов *ATM* у больных РМЖ составила 5/160 (3,1 %), у пациенток с РЯ — 3/66 (4,5 %). Мутации *ATM* были достоверно ассоциированы с отягощенным семейным анамнезом (4/60 (6,7 %) vs. 1/131 (0,8 %),

Таблица 2. Перечень патогенных вариантов, обнаруженных у пациенток с РМЖ и РЯ из Кабардино-Балкарии

Table 2. List of pathogenic variants detected in patients with BC and OC from Kabardino-Balkaria

| Ген | Вариант | dbSNP ID | Число случаев |
|--------------|------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <i>BRCA1</i> | c.5266dupC [5382insC] | rs80357906 | 5 (РМЖ: 3; РЯ: 2) |
| <i>BRCA1</i> | c.1961delA [2080delA] | rs80357522 | 4 (РЯ: 3; РМЖ: 1) |
| <i>BRCA1</i> | c.4205delA | rs886040214 | 2 ¹ (РЯ: 1;РМЖ:1) |
| <i>BRCA1</i> | c.1510delC | rs80357908 | 1 (РЯ) |
| <i>BRCA1</i> | c.1924delG | - | 1 (РЯ) |
| <i>BRCA1</i> | c.4980dupA | - | 1 (РМЖ) |
| <i>BRCA2</i> | c.7868A>G [p.His2623Arg] | rs80359012 | 9 (РМЖ: 5; РЯ: 4) |
| <i>BRCA2</i> | c.993_994delAA | rs80359777 | 4 (РМЖ) |
| <i>BRCA2</i> | c.8437G>T [p.Gly2813Ter] | rs2137597605 | 4 (РМЖ) |
| <i>BRCA2</i> | c.6486_6489delACAA | rs80359598 | 4 (РМЖ: 3; РЯ: 1) |
| <i>BRCA2</i> | c.8009C>A [p.Ser2670Ter] | rs80359035 | 2 (РМЖ) |
| <i>BRCA2</i> | c.51_52delAC | rs80359483 | 1 (РМЖ) |
| <i>BRCA2</i> | c.429delT | rs587781945 | 1 (РМЖ) |
| <i>ATM</i> | c.4603C>T [p.Gln1535Ter] | rs771549673 | 1 (РМЖ) |
| <i>ATM</i> | c.7886_7890delTATTA | rs1450394308 | 1 (РМЖ) |
| <i>ATM</i> | c.8876_8879delACTG | rs786204726 | 3 ¹ (РМЖ: 2; РЯ: 1) |
| <i>ATM</i> | c.8431_8432delAA | rs587782558 | 1 (РЯ) |
| <i>ATM</i> | g.77404_77407delTGA [IVS34+1_4del] | - | 1 (РЯ) |
| <i>ATM</i> | c.8153delinsAA | - | 1 (РМЖ) |

¹среди них 2 пациентки — родственницы (одна с РМЖ, другая — с РЯ) с сочетанием патогенных вариантов *BRCA1/ATM*.

у пациенток с анамнезом и без соответственно, $p = 0,03$). Патогенные и вероятно патогенные варианты *TP53* и *PALB2* обнаружены не были.

Обсуждение

В данной работе представлены результаты исследования пациенток с РМЖ и РЯ двух национальностей, проживающих в КБР. Наше исследование — первый относительно крупный анализ спектра патогенных аллелей *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* и *TP53* в Кабардино-Балкарской Республике.

Результаты данной работы свидетельствуют о том, что в исследуемом регионе найден выраженный «эффект основателя» (founder-effect) в отношении гена *BRCA2*. Можно утверждать, что мутация *BRCA2* с.7868A>G [p.His2623Arg] — это мажорный founder-вариант у кабардинцев, и, вероятно, у балкарцев. Кроме того, в спектр самых частых «кабардинских» мутаций входят варианты *BRCA2* с.993_994delAA, с.6486_6489delACAA и с.8437G>T [p.Gly2813Ter]. Повторяющийся вариант *BRCA2* с.8437G>T [p.Gly2813Ter] был ранее описан нами у армян из Краснодарского края [22]. Вариант *BRCA2* с.6486_6489delACAA встречался в исследованиях, где были изучены спектры мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток из Иордании, Мексики и Норвегии [23–25]. Примечательно, что около 1,6 % населения Иордании составляют потомки кабардинских племен, переселившихся в страну в 18–19 вв. [26, 27].

В спектре мутаций *BRCA1* повторяющимися были только славянские варианты. Отметим, что по сравнению с другими регионами Северного Кавказа, частота славянских патогенных аллелей *BRCA1* у пациенток из КБР является относительно высокой [17]. Так, мутация *BRCA1* с.1961delA [2080delA] была обнаружена у 4 пациенток кабардинской национальности. Патогенный вариант *BRCA1* с.5266dupC [5382insC] обнаружился у 5 пациенток из КБР, тогда как в Ингушетии и Северной Осетии было найдено только по одному случаю [17]. Высокая частота славянских патогенных аллелей *BRCA1* у кабардинок, скорее всего, связана с тем, что около 19 % жителей Кабардино-Балкарии являются этническими славянами [15].

Следует также отметить относительно высокую суммарную частоту носительства вариантов *ATM* — 3 % и 4,5 % — в РМЖ и РЯ соответственно. Однако из-за разнообразия выявленных аллелей эта находка не может быть объяснена «эффектом основателя», что само по себе заслуживает дальнейшего изучения. Интересно, что у представителей других республик Северного Кавказа увеличения частоты патогенных вариантов *ATM* не наблюдалось [17].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Так, таргетное секвенирование не позволяет обнаруживать крупные геномные перестройки, такие как делеции и инсерции, включающие один или несколько экзонов или ген целиком. Более того, *BRCA1* и *BRCA2* имеют приблизительно одинаковую пенетрантность для РМЖ; в отношении РЯ, риск заболеть в течение жизни несколько ниже для носителей мутаций *BRCA2*, по сравнению с *BRCA1* [28, 29]. Среди обнаруженных founder-аллелей *BRCA2* три мутации (p.His2623Arg, p.Gly2813Ter и с.993_994delAA) были локализованы в частях последовательности гена, соответствующих т. н. «кластеру РМЖ» (BCCR, breast cancer cluster region) [30].

Очевидно практическое значение установления «эффекта основателя» в той или иной популяции. В самом деле, больным РМЖ с признаками наследственного рака, а также всем пациенткам, страдающим РЯ, принадлежащим к данной популяции, следует начинать генотипирование с простого, быстрого и дешевого теста, направленного на поиск этноспецифических мутаций. Подобные тесты, основанные на ПЦР или секвенированию по Сенгеру, не требуют высокотехнологичного оборудования, доступного лишь крупным ЛПУ и научным центрам. Генотипирование этноспецифических аллелей вполне осуществимо на региональном уровне, даже в условиях скромного оснащения лабораторий. Это помогает снизить логистическую и экономическую нагрузку при работе с соответствующей категорией больных и облегчает своевременное назначение надлежащего лечения.

Таким образом, создание современных генетических тест-систем должно быть основано на этноспецифических различиях в спектре и частоте мутаций.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Протокол № 1 от 23.01.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance rules of bioethics

The study protocol No. 1 dated 23.01.2020 was approved by the was approved by the local ethical committee of the N.N. Petrov NMRC of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФ 21-75-30015.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-75-30015).

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 preparation of the study, including conception of the work, acquisition and analysis of data for the work, drafting and revising the manuscript, revision and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rebbeck T.R., Friebel T.M., Friedman E., et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018; 39(5): 593-620.-DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.23406>.
2. Pinto E.M., Zambetti G.P. What 20 years of research has taught us about the TP53 p.R337H mutation. *Cancer.* 2020; 126(21): 4678-4686.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33143>.
3. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014; 371(6): 497-506.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>.
4. Abe A., Imoto I., Ueki A., et al. Moderate risk genes for hereditary ovarian cancers involved in the homologous recombination repair pathway. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11790.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911790>.
5. Imyaninov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., et al. Hereditary cancer syndromes. *World J Clin Oncol.* 2023; 14(2): 40-68.-DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i2.40>.
6. Nguyen-Dumont T., Karpinski P., Sasiadek M.M., et al. Genetic testing in Poland and Ukraine: should comprehensive germline testing of BRCA1 and BRCA2 be recommended for women with breast and ovarian cancer? *Genet Res (Camb).* 2020; 102: e6.-DOI: <https://doi.org/10.1017/S0016672320000075>.
7. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
8. Yanus G.A., Savonevich E.L., Sokolenko A.P., et al. Founder vs. non-founder BRCA1/2 pathogenic alleles: the analysis of Belarusian breast and ovarian cancer patients and review of other studies on ethnically homogenous populations. *Fam Cancer.* 2023; 22(1): 19-30.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-022-00296-y>.
9. Kowalik A., Siółek M., Koczyński J., et al. BRCA1 founder mutations and beyond in the Polish population: a single-institution BRCA1/2 next-generation sequencing study. *PLoS One.* 2028; 13(7): e0201086.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201086>.
10. Savanevich A., Ashuryk O., Cybulski C., et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Belarus: update. *Hered Cancer Clin Pract.* 2021; 19(1): 13.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00169-y>.
11. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat.* 2023; 197(2): 387-395.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>.
12. Мизиев И.М. Народы Кабарды и Балкарии в XIII-XVIII вв. Под ред. Голиковой Л.П. Нальчик: Эльбрус. 1995; 113.-URL: <http://www.elbrusoid.org/library/sosed/493392/> [Miziev I.M. Peoples of Kabarda and Balkaria in the XIII-XVIII centuries Ed. by Golikova L.P. Nalchik: Elbrus. 1995; 113.-URL: <http://www.elbrusoid.org/library/sosed/493392/> (In Rus)].
13. Джабермезов М.А., Екомасова Н.В., Рейдла М., et al. Генетическая характеристика балкарцев и карачаевцев по данным об изменчивости митохондриальной ДНК. *Генетика.* 2019; 55(1): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675819010053>. [Dzhaubermezov M.A., Ekomasova N.V., Reidla M., et al. Genetic characterization of balkars and karachays using mtDNA data. *Russian Journal of Genetics.* 2019; 55(1): 110-120.-DOI: <https://doi.org/10.1134/S0016675819010053>. (In Rus)].
14. Боров А.Х. Проблема «этнического» и «пространственного» в региональном историческом нарративе: «случай» Кабардино-Балкарии в свете данных этногеномики. *Кавказология.* 2022; 3: 15-40.-DOI: <https://doi.org/10.31143/2542-212X-2022-3-15-40>. [Borov A.Kh. Problem of «ethnic» and «spatial» in the regional historical narrative: the case of Kabardino-Balkaria in the light of ethnogenomics data. *Caucasology.* 2022; 3: 15-40.-DOI: <https://doi.org/10.31143/2542-212X-2022-3-15-40>. (In Rus)].
15. Федеральная служба государственной статистики. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 года. Том 5. Национальный состав и владение языками. Таблица 1. Национальный состав населения Кабардино-Балкарской Республики, городских округов и муниципальных районов. 2022.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (20.02.2024). [Federal State Statistics Service. Results of the 2020 All-Russian Population Census. Volume 5. National composition and language proficiency. Table 1. National composition of the population of the Kabardino-Balkarian Republic, urban districts and municipal areas. 2022.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (20.02.2024) (In Rus)].
16. 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). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova. M. Moscow: P. Hertsen MORI - branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia. 2022: 252 (In Rus)].
17. Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat.* 2024; 203(2): 307-315.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07135-3>.
18. Жантуева Л.А., Пардилова С.А., Канчалиев А.Л., et al. Исследования частоты наследственных мутаций у больных с заболеваниями женской репродуктивной сферы в КБР. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 168.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24788>. [Zhantueva L.A., Pardilova S.A., Kantsaliyev A.L., et al. Studies on the frequency of hereditary mutations in patients with diseases of the female reproductive sphere in KBR. *Modern problems of Science and Education.* 2016; 3: 168.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24788>. (In Rus)].
19. Пардилова С.А., Жантуева Л.А., Канчалиев А.Л., et al. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской Республике. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; 3: 169.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/>

- view?id=24789. [Pardilova S.A., Zhantueva L.A., Kantsaliev A.L., et al. Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in the Kabardino-Balkar Republic. *Modern Problems of Science and Education*. 2016; 3: 169.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24789> (In Rus)].
20. Биттуева М.М., Боготова З.И., Дзамихова А.З., et al. Полиморфизм CHEK2-гена у больных раком молочной железы в Кабардино-Балкарии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6(1): 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32226>. [Bittueva M.M., Bogotova Z.I., Dзамikhova A.Z., et al. Chek2-gene polymorphism in breast cancer patients in Kabardino-Balkaria. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 6(1): 122.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32226>. (In Rus)].
 21. Lee M., Shorthouse D., Mahen R., et al. Cancer-causing BRCA2 missense mutations disrupt an intracellular protein assembly mechanism to disable genome maintenance. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49(10): 5588-5604.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab308>.
 22. Бельшева Я.В., Бакаева Э.Х., Венина А.Р., et al. Спектр мутаций BRCA1/2 у пациенток армянского происхождения с раком молочной железы и яичника. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(6): 83-91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91>. [Belysheva Y.V., Bakayeva E.K., Venina A.R., et al. BRCA1/2 mutation spectrum in Armenian patients with breast and ovarian cancers. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(6): 83-91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-83-91>. (In Rus)].
 23. Abdel-Razeq H., Abujamous L., Abunasser M., et al. Prevalence and predictors of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 14906.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94403-1>.
 24. Millan C.O., Campos-Parra A.D., Vázquez-Romo R., et al. A Multi-center study of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in mexican-mestizo breast cancer families reveals mutations unreported in latin american population. *Cancers* (Basel). 2019; 11(9): 1246.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11091246>.
 25. Heramb C., Wangensteen T., Grindedal E.M., et al. BRCA1 and BRCA2 mutation spectrum - an update on mutation distribution in a large cancer genetics clinic in Norway. *Hered Cancer ClinPract*. 2018; 16: 3.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-017-0085-6>.
 26. Бадерхан Ф. Северокавказская диаспора в Турции, Сирии, Иордании (вторая половина XIX - первая половина XX века). Под ред. Алмазовой А.З. М.: Ин-т востоковед. РАН. 2001; 118 с. URL: http://apsnyteka.org/332-baderhan_severo-kavkazskaiya_diaspora_v_turzii....html. [Baderkhan F. North Caucasian diaspora in Turkey, Syria and Jordan (second half of the 19th - first half of the 20th century Ed. by Almazova A.Z. Moscow: Institute of Oriental Studies of the Russian Academy of Sciences. 2001; 118.-URL: http://apsnyteka.org/332-baderhan_severo-kavkazskaiya_diaspora_v_turzii....html (In Rus)].
 27. Joshua Project: Country: Jordan. 2024. URL: <https://www.joshuaproject.net/countries/JO> (20.02.2024).
 28. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(5): 1117-1130.-DOI: <https://doi.org/10.1086/375033>.
 29. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329-1333.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
 30. Rebbeck T.R., Mitra N., Wan F., et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA*. 2015; 313(13): 1347-61.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5985>.

Поступила в редакцию / Received / 06.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

- Заур Магомедович Хамгоков / Zaur M. Khamgokov / Scopus ID: 57224224381.
 Фёдор Альбертович Загребин / Fyodor A. Zagrebina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-6311>.
 Григорий Аркадьевич Янус / Grigory A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
 Айгуль Рифовна Венина / Aigul R. Venina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6504-8636>.
 Александр Андреевич Романько / Alexandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.
 Альберт Шихмагомедович Пирмагомедов / Albert Sh. Pirmagomedov / Scopus ID: 58589258900.
 Азинат Османовна Кадырова / Azinat O. Kadyrova /
 Евгения Витальевна Белогубова / Evgenia V. Belogubova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-3860>.
 Елизавета Игоревна Джеус / Elizaveta I. Dzheus / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7783-1555>.
 Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, SPIN: 1256-9758.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyaninov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.





© В.А. Алимов¹, Е.Г. Новикова², Д.Н. Греков¹, З.А. Багателия¹,
 И.О. Тинькова¹, А.В. Сажина¹, А.М. Данилов¹, П.Н. Афанасова¹, А.А. Лаевская³,
 Н.Ю. Полякова¹, А.Х. Борокова⁴

Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия как новый инструмент выбора объема хирургического лечения

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir A. Alimov¹, Elena G. Novikova², Dmitry N. Grekov¹, Zurab A. Bagateliya¹,
 Irina O. Tinkova¹, Alla V. Sazhina¹, Andrey M. Danilov¹, Pelageya N. Afanasova¹,
 Anastasiya A. Laevskaya³, Natalya Yu. Polyakova¹, Adisa Kh. Borokova⁴

Molecular Genetic Classification of Endometrial Cancer as a New Tool for Selecting the Scope of Surgical Treatment

¹Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Botkin Hospital), Moscow, the Russian Federation

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – the branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre» (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Department of Obstetrics and Gynecology at the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Предложенная FIGO в 2023 г. новая система стадирования рака эндометрия ориентирована на включение молекулярно-генетической классификации. В настоящее время все еще актуальным является вопрос определения объема хирургического вмешательства с учетом молекулярно-генетического подтипа опухоли.

Материалы и методы. Исследование проведено в ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ в 2023 г. в период с июня по декабрь. В группу наблюдения, состоящую из 50 пациенток, были включены больные с гистологически верифицированным РЭ I клинической стадии различной степени злокачественности, эндометриоидного типа, которым на дооперационном этапе было выполнено иммуногистохимическое исследование на наличие p53abn и MMRd. Все пациентки были разделены на 3 подгруппы: пациентки с опухолями MMRd+, с опухолями p53abn+ и с негативными в отношении MMRd и p53abn исследованиями. Объемы лапароскопических оперативных вмешательств включали экстирпацию матки с придатками, экстирпацию матки с придатками и биопсию сторожевых лимфатических узлов с ICG картированием, при неудачном окрашивании индоцианином в группах промежуточного и высокого риска производилась тазовая лимфаденэктомия с соответствующей стороны, экстирпация матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия, экстирпация матки с придатками, тазо-

Introduction. The new staging system for endometrial cancer proposed by FIGO in 2023 focuses on the inclusion of molecular genetic classifications. Surgery based on the molecular genetic subtype of the tumor is still relevant.

Materials and Methods. The study was conducted at the Botkin Hospital in 2023, from June to December. The observation group, consisting of 50 patients, endometrioid endometrial cancer of clinical stage I, who underwent immunohistochemical examination for the presence of p53abn and MMRd at the preoperative stage. All patients were divided into 3 subgroups: patients with MMRd+ tumors, with p53abn+ tumors, and with negative tests for MMRd and p53abn. Laparoscopic surgical intervention scopes included hysterectomy with ovaries, hysterectomy with ovaries and sentinel lymph node biopsy with ICG mapping, in case of unsuccessful indocyanine staining in the intermediate and high-risk groups, pelvic lymphadenectomy, hysterectomy with ovaries, pelvic and lumbar lymphadenectomy were performed. TNM 8th revision 2017, FIGO 2009, and 2023 classifications were used to stage patients. After the results of the histological examination were obtained, the correlation of lymph node involvement was analyzed, taking into account the stage of the disease according to

вая и поясничная лимфаденэктомия. Для распределения пациентов по стадиям использовались классификации TNM 8 пересмотра 2017 г. и FIGO 2009 и 2023 гг. После получения результатов гистологического исследования был проведен анализ корреляции поражения лимфатических узлов с учетом стадии заболевания по FIGO 2009 и FIGO 2023 и молекулярно-генетического подтипа опухоли.

Результаты. Частота встречаемости пациенток с MMRd/p53abn негативным подтипом составила 74 %, пациентки с мутантным профилем экспрессии p53abn — 8 %, MMRd был выявлен в 18 % случаев. При молекулярно-генетическом подтипе MMRd частота лимфогенного метастазирования увеличилась до 22,2 %, а при p53abn составила уже 25 %.

Выводы. В настоящее время недостаточно данных для формулирования новых хирургических подходов на основании молекулярной классификации. Тем не менее, представляется целесообразным увеличивать объем хирургического вмешательства у пациенток с p53abn, а пациенткам с MMRd обязательно выполнять хирургическое стадирование лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак эндометрия; лимфаденэктомия; хирургическое стадирование

Для цитирования: Алимов В.А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н., Багателия З.А., Тинькова И.О., Сажина А.В., Данилов А.М., Афанасова П.Н., Лаевская А.А., Полякова Н.Ю., Борокова А.Х. Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия как новый инструмент выбора объема хирургического лечения. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1157-1165.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1157-1165

✉ Контакты: Алимов Владимир Александрович, alimovvladimir@gmail.com

Введение

Рак эндометрия (РЭ) остаётся одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин, при этом сохраняется нарастающая динамика заболеваемости и смертности [1]. Около 80 % пациенток имеют высокодифференцированные формы опухоли с благоприятным прогнозом, при которых выполняется только хирургическое вмешательство. Оставшиеся 20 % пациенток имеют агрессивные типы опухоли или запущенные стадии заболевания, при которых используется комбинированный вариант лечения.

Крайне актуальной является проблема определения критериев, позволяющих индивидуализировать объем операции и адъювантного лечения для данной когорты пациенток [2–4].

Сложности стадирования и определения масштаба лечебных манипуляций связаны с неполной воспроизводимостью морфологических характеристик опухоли, разночтениями при трактовке результатов лучевых методов диагностики и противоречиями в интерпретации клинических исследований [5, 6].

В настоящий момент остро стоит проблема поиска новых подходов к классификации РЭ. Наиболее обсуждаемой на сегодняшний день является молекулярно-генетическая классификация РЭ The Cancer Genome Atlas (TCGA) [7]. Перво-

начально авторы предлагали использовать методы генетического секвенирования для определения четырех молекулярно-генетических подтипов РЭ: POLEmut, MMRd, NSMP и p53abn. Впоследствии для диагностики MMRd и p53abn начали применять иммуногистохимическое исследование, чтобы уменьшить стоимость анализа [8–12].

Results. The incidence of patients with the MMRd/p53abn negative subtype was 74 %, patients with the p53abn mutant type of expression — 8 %, the MMRd group was identified in 18 % of cases. For the molecular genetic subtype MMRd, the frequency of lymph node metastasis increased to 22.2 %, and for p53abn it increased up to 25 %.

Conclusion. At present, there is insufficient data to formulate new surgical approaches based on the new classification. Nevertheless, it seems reasonable to increase the volume of surgery in patients with p53abn, and surgical lymph node staging should be mandatory in patients with MMRd.

Keywords: endometrial cancer; lymphodissection; surgical staging

For Citation: Vladimir A. Alimov, Elena G. Novikova, Dmitry N. Grekov, Zurab A. Bagateliya, Irina O. Tinkova, Alla V. Sazhina, Andrey M. Danilov, Pelageya N. Afanasova, Anastasiya A. Laevskaya, Natalia Yu. Polyakova, Adisa Kh. Borkova. Molecular genetic classification of endometrial cancer as a new tool for selecting the scope of surgical treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1157-1165. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1157-1165

начально авторы предлагали использовать методы генетического секвенирования для определения четырех молекулярно-генетических подтипов РЭ: POLEmut, MMRd, NSMP и p53abn. Впоследствии для диагностики MMRd и p53abn начали применять иммуногистохимическое исследование, чтобы уменьшить стоимость анализа [8–12].

По данным литературы, эпидемиологически молекулярно-генетические подтипы РЭ распределены следующим образом. POLE мутации встречаются примерно в 8–10 % случаях; p53abn — в 15 %, однако обуславливают более 50 % смертности от РЭ; MMRd — в 25–27 % РЭ и NSMP («отсутствие специфического молекулярного профиля») охватывает около 50 % выборки [8–12].

Опухоли с наличием POLE мутации имеют хороший прогноз, с 5-летней выживаемостью — более 96 %, MMRd — промежуточный, NSMP — также промежуточный, однако прогноз ухудшается при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогена, p53abn характеризуется наихудшим прогнозом [8–12].

Таким образом, определение молекулярно-генетических критериев является многообещающим диагностическим инструментом для определения индивидуальной стратегии лечения отдельно взятой пациентки. Общие характеристики молекулярно-генетических подтипов РЭ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Молекулярные подтипы рака эндометрия (13)
Table 1. Molecular subtypes of endometrial cancer (13)

| | POLEmut | MMRd | NSMP | p53abn |
|--------------------------------|---|---|---|--|
| TCGA категория | POLE «ultramutated» | MSI «hypermuted» | Copy number low | Copy number high |
| Клинические проявления | Низкий ИМТ; чаще I стадия; раннее начало | Связь с синдромом Линча | Высокий ИМТ; эстроген-зависимый генез | Низкий ИМТ; старший возраст; чаще запущенная стадия |
| Прогноз | Очень хороший (5-летняя выживаемость > 96 %) | Промежуточный | Промежуточно-хороший; ER-негативные подтипы с худшим прогнозом | Плохой (5-летняя выживаемость около 50 %) |
| Гистологическая характеристика | Выраженная лимфоцитарная инфильтрация, часто high-grade, лимфоваскулярная инвазия, разнообразная морфология | Выраженная лимфоцитарная инфильтрация, часто лимфоваскулярная инвазия, муцинозная дифференцировка, MELF-паттерн инвазии | Чаще low-grade, часто плоскоклеточная дифференцировка, нет лимфоцитарной инфильтрации | Часто high-grade, выраженная клеточная атипия |
| Диагностические тесты | NGS/RT-PCR на POLE домен | ИГХ: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2/ MSI анализ/NGS на MMR гены | Диагноз ставится после исключения других подтипов, рекомендована оценка ER-статуса | ИГХ: p53/NGS |
| Предложения по лечению | Наблюдение | Иммунотерапия (моноклональные антитела); лучевая терапия | Гормональная терапия при ER+ статусе, наблюдение при I стадии | Химиотерапия; тестирование на HRD, HER2 экспрессию, иммуноангиогенез, CCNE1-пути |

В 2020 г. было опубликовано 5-е издание Классификации опухолей ВОЗ: «Опухоли женских половых органов», по данным которого рекомендуется включать молекулярные параметры в стандартное гистологическое заключение при РЭ [13].

Руководство NCCN по клинической практике в онкологии (NCCN Guidelines) рекомендует тестирование для определения мутаций POLE, dMMR/MSI и статуса p53 в дополнение к морфологической оценке гистологического типа опухоли [14].

Европейское общество гинекологической онкологии (ESGO), Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO), и Европейское общество патологии (ESP) совместно опубликовали рекомендации, включающие определение молекулярного подтипа для стратификации риска в решении вопроса об адъювантной терапии [15].

Молекулярно-генетическое исследование гистологических препаратов и ретроспективный анализ историй болезни выявили, что 33 % пациентов с POLEmut РЭ получали «излишнее» лечение, которого можно было бы избежать с учетом новых рекомендаций, и, напротив, 42 % пациенток с p53abn РЭ в соответствии с предложенным алгоритмом должны были быть направлены на адъювантное лечение [5].

Таким образом, суммарно у 10–11 % от всей выборки тактика лечения должна была бы быть изменена с учетом результатов молекулярно-генетической диагностики [5, 16].

Не менее важным аспектом является дороговизна данных исследований. Затраты на тестирование на MMRd и p53 являются относительно не большими, поскольку это осуществляется

иммуногистохимическим методом. В отличие от MMRd и p53, тестирование на POLE мутацию выполняется посредством генетического секвенирования нового поколения или ПЦР диагностики.

В связи с дороговизной и логистическими сложностями проведения исследования на POLE мутацию, на настоящий момент имеет смысл сосредоточиться на тестировании на MMRd и p53. Статус MMR имеет значение в основном для диагностики синдрома Линча [14, 15, 17] и подбора иммунотерапии у пациенток с прогрессирующим или рецидивирующим РЭ [20]. При этом в исследованиях риск лимфогенных метастазов при MMRd статусе составил 9,5–14,9 % [16, 17, 19].

При выявлении p53abn частота лимфогенного метастазирования составляет уже примерно 45 % [19]. При этом поражение большого сальника обнаруживается у 18–24 % пациенток, поэтому исследование смыва из брюшной полости для цитологического исследования при p53abn может повлиять на объем адъювантного лечения. Наряду с этим, влияние на прогноз и тактику лимфаденэктомии при клинически неизмененных лимфатических узлах (ЛУ) при p53abn РЭ менее очевидно, учитывая, что рекомендации ESGO/ESTRO/ESP [15] классифицируют все p53abn РЭ с любой инвазией миометрия как группу высокого риска и рекомендуют адъювантную химиотерапию (± лучевую терапию) для всех пациентов, независимо от стадии, степени тяжести и гистотипа опухоли. Однако в медицинских учреждениях, где лечение, проводимое при p53abn РЭ I стадии, отличается от такового при p53abn РЭ III стадии, данные о

частоте поражения ЛУ и целесообразности лимфаденэктомии необходимы.

Данные литературы, эволюция клинических рекомендаций ведут к необходимости изучения влияния дополнительной молекулярно-генетической диагностики на объем оперативного вмешательства, что и послужило целью исследования.

Материалы и методы

Исследование проведено в Городской Клинической Больнице им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения Москвы в период с июня по декабрь в 2023 г. В группу наблюдения, состоящую из 50 пациенток, были включены больные с гистологически верифицированным РЭ 1 клинической стадии различной степени злокачественности, эндометриоидного типа, которым на дооперационном этапе было выполнено иммуногистохимическое исследование на наличие p53abn и MMRd. Малый объем наблюдений является существенным ограничением проведенной научной работы. Тем не менее материал позволяет в практических условиях оценить влияние новой молекулярно-генетической классификации на тактику лечения.

Все пациентки были разделены на 3 подгруппы: пациентки с опухолями MMRd+, с опухолями p53abn+ и с отрицательными результатами окрашивания на MMRd и p53abn.

На дооперационном этапе проводимое обследование включало клинические анализы крови и мочи, входящие в стандартный перечень, а также инструментальные исследования, включающие КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза, эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию.

Все пациентки после обследования были обсуждены на онкологическом консилиуме и подготовлены к оперативному лечению. Все операции были выполнены лапароскопическим доступом. Объемы оперативных вмешательств включали экстирпацию матки с придатками (ЭМП), экстирпацию матки с придатками и биопсию сторожевых ЛУ с ICG картированием (ЭМП + БСЛУ), при неудачном окрашивании индоцианином в группах промежуточного и высокого риска производилась тазовая лимфаденэктомия с соответствующей стороны, экстирпация матки с придатками и тазовая лимфаденэктомия (ЭМП + Т), экстирпация матки с придатками, тазовая и поясничная лимфаденэктомия (ЭМП + ТП).

Для распределения пациентов по стадиям использовались классификации TNM 8 пересмотра 2017 г. и FIGO 2009 и 2023 гг. В основу морфологической оценки легла классификация ВОЗ 2014 г., при которой опухоли разделяли на эн-

дометриоидные и неэндометриоидные (серозные, светлоклеточные, смешанные, недифференцированные) карциномы.

Морфологические исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина, которым руководит канд. мед. наук Никита Павлович Чижиков. Для фиксации материала использовали раствор 10 % нейтрального забуференного формалина с последующей автоматической проводкой в приборе Ecelsior AS (Thermo). Далее приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Депарафинирование и регидратацию парафиновых срезов проводили в ксилоле и спиртах разной концентрации. «Демаскировку» антигенов осуществляли в BenchMark Ultra (Ventana). Применялись антитела к белку p53 (моноклональные мышинные антитела clone DO-7 (Dako), Ventana, RTU) и антитела к белкам системы MMR (моноклональные мышинные антитела к anti-MLH1 clone M1, anti-PMS2-clone A16-4, anti-MSH2 clone G219-1129, и кроличье моноклональное антитело anti-MSH6 clone SP93) с использованием OptiView DAB IHC Detection Kit. Исследование проводили на автостейнере Benchmark Ultra по стандартному протоколу с реактивами Ventana с применением системы детекции View Universal DAB Chromogen для p53 и Optiview Ampitication для системы MMR. Оценку результатов иммуногистохимической реакции и гистологические исследования осуществляли с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива $\times 20$, $\times 40$. Потеря ядерного окрашивания клеток опухоли при использовании антител к белкам системы MMR интерпретировалась как потеря белка — индикатор наличия нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR). Интенсивное ядерное диффузное окрашивание более, чем в 95 % опухолевых клеток, либо отсутствие окрашивания ядер опухолевых клеток или слабое окрашивание менее, чем в 5 % клеток — null phenotype) интерпретировалось как индикатор наличия мутации в гене TP53 (p53abn).

Для статистической обработки использовались методы описательной статистики и программа Microsoft Excel и точный критерий Фишера.

Результаты

Исследование включило данные о 50 больных РЭ, средний возраст которых составил

57 ± 7,4 лет. После проведения иммуногистохимических исследований распределение опухолей по определенным молекулярно-генетическим подтипам представлено в табл. 2. В связи с невозможностью тестирования на POLE мутации, вместо группы NSMP были отобраны лица без выявленных мутаций и объединены термином MMRd/p53abn-.

Хирургическое стадирование ЛУ проводилось в различном объеме всем пациентками в группах p53abn и MMRd, и части больных из группы без выявленных мутаций.

Число пациенток в каждой группе, количество операций, включающих стадирование ЛУ и количество выявленных случаев N1 представлено в табл. 2.

Так наиболее многочисленной группой стали больные без выявленных мутаций и составили 74 % (n = 37) от общего числа обследованных пациенток. Из них 59,4 % (n = 22) было проведено хирургическое стадирование ЛУ. Остальным больным этап операции, вовлекающий ЛУ, не

проводили, потому что больные были с низким риском лимфогенного метастазирования. Среди выполненных стадирующих операций N1 было выявлено у 2 пациенток, что составило 9 %.

Пациентки с MMRd составили 18 % (n = 9) обследованных, всем им было проведено хирургическое стадирование ЛУ, и у 22,2 % (n = 2) были выявлены N1.

Группа с мутантным профилем экспрессии p53abn, оказалась меньшей и составила 8 % от всей выборки. Этим пациенткам было выполнено хирургическое стадирование и у 25 % (n = 1) был обнаружен метастатически измененный ЛУ.

Известно, что вероятность выявления метастатического поражения лимфоузлов зависит от глубины инвазии опухоли, гистологического типа и от объема выполненной операции. Чтобы продемонстрировать условия, при которых были выявлены N1, и сопоставить их с выявленными мутациями в соответствующих группах приведены табл. 3, 4 и 5. В последние включены только те пациентки, кому проводилось хирургическое

Таблица 2. Распределение больных по молекулярно-генетическим подгруппам, выполненным стадирующим операциям и обнаруженным N1

Table 2. Distribution of patients by molecular genetic subgroups, staging surgeries performed and N1 detected

| Молекулярно-генетический подтип | Всего пациенток n = 50 | Выполнено стадирование лимфоузлов | Выявлено N1 |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------|
| MMRd | 9 (18 %) | 9 (100 %) | 2 (22,2 %) |
| p53abn | 4 (8 %) | 4 (100 %) | 1 (25 %) |
| MMRD/p53abn- | 37 (74 %) | 22 (59,4 %) | 2 (9 %) |

Таблица 3. Группа пациенток p53abn мутаций
Table 3. Group of patients with a p53abn mutation

| № | cT | G | Риск | Операция | pT | N | FIGO 2023 |
|---|-----|----|---------|------------|-----|---|-----------|
| 1 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1b | 0 | IC |
| 2 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 1 | IC |
| 3 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | IC |
| 4 | T1b | G3 | высокий | ЭМП + БСЛУ | T1b | 0 | IC |

Таблица 4. Группа пациенток MMRd мутаций
Table 4. Group of patients with MMRd mutation

| № | cT | G | Риск | Операция | pT | N | FIGO 2023 |
|---|-----|----|---------------|------------|-----|---|-----------|
| 1 | T1b | G2 | промежуточный | ЭМП + БСЛУ | T1b | 1 | Ib |
| 2 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | Ib |
| 3 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + Т | T1a | 0 | Ib |
| 4 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | Ib |
| 5 | T1b | G2 | промежуточный | ЭМП + ТП* | T1a | 1 | Ib |
| 6 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | Ib |
| 7 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | Ib |
| 8 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1b | 0 | Ib |
| 9 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + БСЛУ | T1a | 0 | Ib |

*ЭМП + ТП — экстирпация матки с придатками с тазовой и поясничной лимфаденэктомией.

стадирование ЛУ различными способами. В таблице добавлена классификация FIGO 2023 г., что позволяет оценить на наглядном примере, как соотносится новая классификация с используемой в настоящее время. Рестадирование выполняли на предоперационном этапе, поэтому лимфоваскулярная инвазия не была учтена при формулировке стадии по FIGO 2023.

В табл. 3 примечательно, что лимфогенный метастаз (25 %) был получен у пациентки с низким риском, которой в целом не показано стадирование ЛУ. Однако БСЛУ была выполнена в рамках исследования, что позволило определить метастаз. Отдельно стоит отметить пациентку № 4 в табл. 3. При высоком риске лимфогенного

метастазирования ей выполнена гистерэктомия с биопсией сторожевых ЛУ ввиду выраженной соматической отягощенности.

В соответствии с данными табл. 4, выявлено два лимфогенных метастаза (22,2 %) в группе пациенток MMRd. В первом случае результат кажется закономерным (пациентка № 1). Во втором (пациентка № 5) — тазовая и поясничная лимфаденэктомия была выполнена в связи с определенной, по данным МРТ органов малого таза с контрастированием глубокой инвазией опухоли, которая не была подтверждена при гистологическом исследовании, однако при этом был обнаружен один положительный ЛУ в тазовой группе.

Таблица 5. Группа пациенток MMRD/p53abn-, которым проводилось стадирование лимфатических узлов и сопоставление с классификацией FIGO 2023

Table 5. Group of MMRD/p53abn patients who underwent lymph node staging and comparison with FIGO 2023 classification

| № | cT | G | Риск | Операция | pT | N | FIGO 2023 |
|----|-----|----|---------------|----------|-----|---|-----------|
| 1 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + ТП | T1b | 1 | Ib |
| 2 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 3 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 4 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 5 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 6 | T1a | G3 | высокий | ЭМП + Б | T1b | 0 | IIС |
| 7 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 8 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 9 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 10 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + ТП | T1a | 0 | Ib |
| 11 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + Б | T1b | 0 | Ib |
| 12 | T1b | G2 | промежуточный | ЭМП + ТП | T1a | 0 | Ib |
| 13 | T1a | G2 | низкий | ЭМП + Б | T1b | 0 | Ib |
| 14 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 15 | T1b | G2 | промежуточный | ЭМП + ТП | T1a | 0 | Ib |
| 16 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 17 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + Б | нет | 0 | Ib |
| 18 | T1b | G1 | промежуточный | ЭМП + Б | T3a | 1 | Ib |
| 19 | T1a | G1 | низкий | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 20 | T1a | G3 | промежуточный | ЭМП + Б | T1a | 0 | IIС |
| 21 | T1в | G2 | промежуточный | ЭМП + Б | T1a | 0 | Ib |
| 22 | T1в | G2 | промежуточный | ЭМП + ТП | T1a | 0 | Ib |

Таблица 6. Соотношения пациенток определенного молекулярно-генетического подтипа с группами риска лимфогенного метастазирования

Table 6. Relationships between patients with a particular molecular genetic subtype and risk groups for lymphogenic metastasis

| Молекулярно-генетический подтип | MMRd | p53abn | MMRd/p53abn- |
|---------------------------------|------------|----------|--------------|
| Низкий риск | 3 (33,3 %) | 3 (75 %) | 12 (56,4 %) |
| Промежуточный риск | 6 (66,7 %) | 0 | 9 (40,9 %) |
| Высокий риск | 0 | 1 (25 %) | 1 (4,5 %) |

По результатам обследования больных этой группы было выявлено 2 лимфогенных метастаза, что составило 9 %. При этом оба метастаза были обнаружены у пациенток с промежуточным риском (№ 1 и № 18). Если же рассматривать эти результаты у пациенток группы промежуточного риска, то N1 составит уже у 22,2 %.

По соотношению количества пациенток, распределенных по риску лимфогенного метастазирования в соответствии с консенсусом ESGO/ESTRO/ESP, данные представлены в табл. 6.

Пациентки низкого риска преобладали в группе p53abn и MMRd/p53abn-, этим фактом можно объяснить сравнительно низкий процент N1, среди пациенток без мутаций (табл. 6).

В сравнении различий между выявляемостью N1 в группе MMRd и группой MMRd/p53abn- статистически достоверных различий не получено ($p = 0,55951$). Для статистической обработки использован точный критерий Фишера. Аналогичные результаты зафиксированы при сравнении с той же группой пациенток с мутацией p53abn ($p = 0,40769$).

При сопоставлении используемой в настоящее время классификации и новой FIGO 2023 было отмечено, что все пациентки с мутацией p53abn относятся минимально к стадии IIС. Выявление MMRd обуславливало повышение стадии. В группе MMRd/p53abn- только низкая дифференцировка опухолей влияла на повышение стадии (табл. 5).

Обсуждение

Наибольшей по количеству (74 %) в проведенном исследовании явилась подгруппа пациенток без специфических молекулярно-генетических мутаций (MMRD/p53abn-). Несмотря на диагностическую эволюцию в виде выявления новых молекулярно-генетических подтипов опухоли, наибольшее количество пациенток будут получать лечение на основании имеющихся ранее сведений об их заболевании. В этой группе обе пациентки, у которых были выявлены положительные ЛУ, относились к промежуточному риску. Стадирование одной из них была выполнено путем биопсии сторожевых ЛУ, а другой в ходе выполнения комбинированной тазовой с поясничной лимфаденэктомии. Это может быть свидетельством того, что отсутствие мутаций не изменяет ранее принятого подхода к прогнозированию риска лимфогенного метастазирования.

Следовательно, больным промежуточного и высокого риска по-прежнему целесообразно выполнение этапа хирургического стадирования, либо посредством БСЛУ, либо лимфаденэктомии.

Наряду с вышеописанным следует отметить, что у большей части пациенток с N1 были обнаружены молекулярные нарушения в виде MMRd или p53abn, что составило 60 %.

При анализе литературы у пациенток с MMRd риск поражения ЛУ соответствует промежуточному и составляет от 10 до 14 % [19, 21]. По данным проведенного нами исследования, положительные ЛУ были выявлены у 22,2 % пациенток. Более высокий показатель относительно средних значений, вероятно, обусловлен небольшой выборкой.

Сам по себе промежуточный риск лимфогенного метастазирования на сегодняшний день не имеет четких рекомендаций по выбору объема оперативного вмешательства. Если исходить из консенсуса ESGO/ESTRO/ESP 2014 г. [18], то пациенткам промежуточного риска может быть выполнено хирургическое стадирование, в объеме либо тазовой и поясничной лимфаденэктомии, либо БСЛУ с ICG картированием.

Если ориентироваться на рекомендации NCCN, где промежуточный риск не выделен, а обозначается только низкий и высокий, то указанный в консенсусе 2014 г. промежуточный риск будет отнесен к высокому.

При низком риске лимфогенные метастазы встречаются у 5–7 % больных, а при MMRd риск N1 составляет, по данным литературы, 10–14 % [19, 21]. По данным проведенного исследования, эти цифры достигают уже 22,2 %. Таким образом, можно сделать вывод, что больным с выявленным MMRd статусом, как и другим пациенткам промежуточного риска, следует проводить хирургическое стадирование ЛУ.

При выборе объема хирургического вмешательства у пациенток с подтипом p53abn мнения исследователей диаметрально расходятся. С одной стороны, с учетом частоты выявления положительных ЛУ от 25 до 45 % [19, 21] кажется очевидной необходимость не только хирургического стадирования ЛУ, но и выполнение тотальной тазовой и поясничной лимфаденэктомии. С другой стороны, некоторые авторы предлагают не стадировать клинически неизмененные ЛУ при выявлении p53abn, т. к. тактика адьювантного лечения в этом случае предусматривает проведение химиотерапии, и не меняется в зависимости от обнаруженных лимфогенных метастазов [15].

Однако на сегодняшний день нет убедительных данных о том, что лимфаденэктомия у пациенток с потенциально пораженными ЛУ не улучшает выживаемость. Напротив, существуют сведения об эффективности тазовой и поясничной лимфаденэктомии у пациенток высокого риска лимфогенного метастазирования [22].

С учетом новой классификации FIGO 2023 среди всех пациенток с N1 на предоперационном этапе, проведенное рестадирирование повело к повышению стадии только у одной пациентки из 5 за счет положительного статуса p53abn. Более того, если не учитывать мутацию POLE (исследование на которую не выполняли в данной работе), то на изменение стадии по новой классификации влияет только мутантный тип экспрессии p53abn или низкодифференцированная опухоль из групп MMRD/p53abn- и MMRd.

Таким образом, в проведенном исследовании было обнаружено, что в группе MMRD/p53abn- выявлено 2 метастаза в ЛУ, что составило 9 %. При молекулярно-генетическом подтипе MMRd частота лимфогенного метастазирования увеличилась до 22,2 %, а при p53abn составила уже 25 %. В соответствии с полученными данными, можно заключить, что в группе без выявленных мутаций целесообразно продолжить изучать объем оперативного лечения, исходя из известных критериев прогнозирования риска лимфогенного метастазирования. Пациенткам же с выявленными MMRd и p53abn мутациями следует выполнять хирургическое стадирование ЛУ.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день сведения недостаточны пока для формулирования новых хирургических подходов на основании молекулярно-генетического тестирования. Тем не менее, представляется целесообразным увеличивать объем хирургического вмешательства у пациенток с p53abn, а пациенткам с MMRd обязательно выполнять хирургическое стадирование ЛУ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГКБ имени С.П. Боткина. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving patients were conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights, 2013 edition. The work was approved by the Ethics Committee of the Moscow City Clinical Hospital named after S.P. Botkin. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gu B., Shang X., Yan M., et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990-2019. *Gynecol Oncol.* 2021; 161: 573-580.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.036>.
2. Gilks C.B., Oliva E., Soslow R.A. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37: 874-881.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827f576a>.
3. Thomas S., Hussein Y., Bandyopadhyay S., et al. Interobserver variability in the diagnosis of uterine high-grade endometrioid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140: 836-843.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31827f576a>.
4. de Boer S.M., Wortman B.G., Bosse T., et al. Clinical consequences of upfront pathology review in the randomised PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29: 424-430.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx753>.
5. Jamieson A., Huvila J., Thompson E.F., et al. Variation in practice in endometrial cancer and potential for improved care and equity through molecular classification. *Gynecol Oncol.* 2022; 165: 201-214.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.001>.
6. Bernardini M.Q., Gien L.T., Lau S., et al. Treatment related outcomes in high-risk endometrial carcinoma: Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC). *Gynecol Oncol.* 2016; 141: 148-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.02.002>.
7. Kandath C., Schultz N., Cherniack A.D., et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497: 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
8. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer.* 2015; 113: 299-310.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.190>.
9. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S., et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 2017; 123: 802-813.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>.
10. Kommoss S., McConechy M.K., Kommoss F., et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol.*

- 2018; 29: 1180-1188.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>.
11. Stelloo E., Nout R.A., Osse E.M., 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.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>.
 12. Stelloo E., Bosse T., Nout R.A., et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol.* 2015; 28: 836-844.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.43>.
 13. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2021; 81(10): 1145-53.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1545-4279>.
 14. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R., et al. Uterine neoplasms, version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN.* 2023; 21(2): 181-209.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006>.
 15. 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: 12-39.-DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>.
 16. Benichou J., Schwall C., Sastre-Garau X., et al. Impact of the new molecular classification of endometrial cancer: A French cohort study. *Gynecol Oncol.* 2022; 166(3): 515-21.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.012>.
 17. Post C.C.B., Stelloo E., Smit V.T., et al. Prevalence and prognosis of Lynch syndrome and sporadic mismatch repair deficiency in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113: 1212-1220.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab029>.
 18. Borden L., Dvorak J., Barrett Z., et al. MLH1 hypermethylation predicts poor outcomes with pembrolizumab in recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2022; 166(Suppl 1): Abstract 087.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(22\)01312-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(22)01312-9).
 19. Jamieson A., Thompson E.F., Huvila J., et al. Endometrial carcinoma molecular subtype correlates with the presence of lymph node metastases. *Gynecol Oncol.* 2022; 165: 376-384.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.025>.
 20. Momeni-Boroujeni A., Dahoud W., Vanderbilt C.M., et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2021; 27: 2613-2623.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4436>.
 21. Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Сидорук А.А., et al. Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2023; (2): 41-54.-DOI: https://doi.org/10.47843/2074-9120_2023_2_41. [Gavrish Yu.E., Artemieva A.S., Sidoruk A.A., et al. Molecular subclassification of endometrial cancer: age aspects. *Preventive and Clinical Medicine.* 2023; (2): 41-54.-DOI: https://doi.org/10.47843/2074-9120_2023_2_41. (In Rus)].
 22. Petousis S., Christidis P., Margioulas-Siarkou C., et al. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 302(1): 249-263.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05587-2>.

Поступила в редакцию / Received / 16.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.08.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Александрович Алимов / Vladimir A. Alimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>.
 Елена Григорьевна Новикова / Elena G. Novikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-3917>.
 Дмитрий Николаевич Греков / Dmitry N. Grekov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>.
 Зураб Антонович Багателия / Zurab A. Bagateliya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5699-3695>.
 Ирина Олеговна Тинькова / Irina O. Tinkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6960-1184>.
 Алла Владимировна Сажина / Alla V. Sazhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9651-2150>.
 Андрей Михайлович Данилов / Andrey M. Danilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1292-2807>.
 Пелагея Николаевна Афанасова / Pelageya N. Afanasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8799-2642>.
 Анастасия Андреевна Лаевская / Anastasiya A. Laevskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-5593-6549>.
 Наталья Юрьевна Полякова / Natalia Yu. Polyakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9762-6266>.
 Адиса Хачимовна Борокова / Adisa Kh. Borokova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0130-8217>.





© Е.А. Калинина¹, Т.М. Первунина¹, О.А. Ли¹, Е.Л. Дикарева¹,
В.А. Артеменко¹, Э.В. Комличенко¹, А.Ф. Урманчиева^{2,3}, Т.Ю. Семиглазова^{2,3}, Е.А. Ульрих^{1,2,3}

Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Evgenia A. Kalinina¹, Tatiana M. Pervunina¹, Olga A. Li¹, Elena L. Dikareva¹,
Veronika A. Artemenko¹, Eduard V. Komlichenko¹, Adiliya F. Urmancheeva^{2,3},
Tatiana Yu. Semiglazova^{2,3}, Elena A. Ulrikh^{1,2,3}

Malignant Tumors of the Reproductive System Detected During Pregnancy: Perinatal Outcomes

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation

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

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

Введение. Среди злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных на фоне беременности, наиболее частыми являются опухоли репродуктивной системы.

Цель. Оценка перинатальных исходов детей у пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов, выявленных на фоне беременности.

Материалы и методы. За период 2015–2023 гг. проанализированы данные 34 пациенток с впервые выявленным злокачественным процессом органов репродуктивной системы во время беременности, наблюдавшихся и родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также данные детей, рожденных этими пациентками.

Результаты. В структуре ЗНО репродуктивной системы, ассоциированных с беременностью, рак молочной железы (РМЖ) составил 52,9 % (n = 18), рак шейки матки (РШМ) — 23,5 % (n = 8) и рак яичника (РЯ) — 23,5 % (n = 8). Средний возраст пациенток составил 35 ± 3,6 лет, варьируя от 26 до 45 лет. В результате данных беременностей родилось 34 ребенка. Из них 12 (35,3 %) родились преждевременно (в одном случае дихориальная диамниотическая двойня). В одном случае было проведено прерывание беременности, в связи с выявлением множественных пороков развития плода. Большинство осложнений, выявленных у новорожденных, были связаны недоношенностью: неонатальная желтуха (23,5 %), ретинопатия недоношенных (8,8 %), инфекции, специфичные для неонатального периода (20,6 %), поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде некротизирующего энтероколита (8,8 %), анемии недоношенных (8,8 %). В 23,5 % были выявлены дыхательные нарушения, которые потребовали респираторной поддержки. Трое из четырех крайне недоношенных детей были в группе больных раком шейки матки. Из 34

Introduction. Among the malignant neoplasms (MN) detected during pregnancy, tumors of the reproductive system are the most common.

Aim. This work is to evaluate the perinatal outcomes of children in patients with malignant neoplasms of the reproductive organs detected during pregnancy.

Materials and methods. The data of 34 patients with malignant tumors of the reproductive organs first diagnosed during pregnancy, observed and delivered at the V.A. Almazov National Medical Research Center, as well as the data of children born to these patients were analyzed from 2015 to 2023.

Results. Among all malignancies of the reproductive organs associated with pregnancy, breast cancer (BC) accounted for 52.9 % (n = 18), cervical cancer (CC) — 23.5 % (n = 8) and ovarian cancer (OC) — 23.5 % (n = 8). The mean age of the women was 35 ± 3.6 years, ranging from 26 to 45 years. These pregnancies resulted in the birth of 34 newborns. Of these, 12 children (35.3 %) were born prematurely (in one case a dichorionic diamniotic twin). In one case, the pregnancy was terminated because of multiple fetal anomalies. Most of the complications observed in the newborns were related to prematurity: neonatal jaundice (23.5 %), retinopathy of prematurity (8.8 %), infections specific to the neonatal period (20.6 %), gastrointestinal lesions in the form of necrotizing enterocolitis (8.8 %), anemia of prematurity (8.8 %). Respiratory disorders were detected in 23.5 % of patients and required respiratory support. Three out of four extremely premature infants were in the cervical cancer group. Of the 34 patients, 20 received chemotherapy during pregnancy, resulting in 21 children (one dichorionic diamniotic twin). Of these, 15 women delivered at term (n = 15) and the remaining six patients (30 %) delivered

пациенток 20 получали химиотерапию во время беременности, в результате родился 21 ребенок (одна дихориальная диамниотическая двойня). Из них в 15 случаях беременность закончилась рождением здоровых доношенных детей ($n = 15$), оставшиеся шесть (30 %) родились раньше срока. Из 14 пациенток, не получавших химиотерапию, у шести (42,9 %) роды были преждевременными.

Выводы. Своевременно начатое специализированное лечение злокачественных опухолей, выявленных на фоне беременности, позволяет контролировать заболевание и дает возможность пролонгировать беременность, поскольку недоношенность является фактором, негативно сказывающимся на перинатальных исходах. Специализированная помощь беременным с онкологическими заболеваниями должна осуществляться в центрах, имеющих опыт лечения таких больных и обладающих возможностью оказывать своевременную неонатальную помощь.

Ключевые слова: рак; злокачественное новообразование; репродуктивная система; беременность; перинатальные исходы

Для цитирования: Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А., Дикарева Е.Л., Артеменко В.А., Комличенко Э.В., Урманчеева А.Ф., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1166-1174.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174

✉ Контакты: Ульрих Елена Александровна, oncogynru@gmail.com

Введение

Среди злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных на фоне беременности, наиболее частыми являются опухоли репродуктивной системы. ЗНО встречаются в 0,05–0,1 % всех беременностей. Наиболее частыми локализациями являются рак молочной железы (РМЖ) и рак шейки матки (РШМ) [1–6]. Частота встречаемости РМЖ, по данным различных исследований, варьирует от 1:10000 до 1:3000 всех беременностей [7]. РШМ диагностируется с частотой от 0,1 до 12 случаев на 10 000 беременностей. [8, 9]. Злокачественные образования придатков матки во время беременности встречаются реже, однако входят в десятку лидирующих опухолей, сочетающихся с беременностью [10]. Целью данной работы является оценка перинатальных исходов детей у пациенток с ЗНО репродуктивных органов, выявленных на фоне беременности.

Материалы и методы

За период 2015–2023 гг. в перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было родоразрешено 34 женщины с ЗНО органов репродуктивной системы, ассоциированными с беременностью. Средний возраст пациенток составил $35 \pm 3,6$ лет, варьируя от 26 до 45 лет. В результате родилось 34 ребенка. В одном случае было проведено прерывание беременности, в связи с выявлением

preterm. Of the 14 patients who did not receive chemotherapy, six (42.9 %) delivered prematurely.

Conclusion. The timely initiation of specialized treatment of malignant tumors detected during pregnancy makes it possible to control the disease and makes it possible to prolong pregnancy, since prematurity is a factor that negatively affects perinatal outcomes. Specialized care for pregnant women with oncological diseases should be provided in centers that have experience in treating such patients and are able to provide timely neonatal care.

Keywords: cancer; malignant neoplasm; reproductive system; pregnancy; perinatal outcomes

For Citation: Evgenia A. Kalinina, Tatiana M. Pervunina, Olga A. Li, Elena L. Dikareva, Veronika A. Artemenko, Eduard V. Komlichenko, Adiliya F. Urmancheeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena A. Ulrikh. Malignant tumors of the reproductive system detected during pregnancy: perinatal outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1166-1174. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1166-1174

множественных пороков развития плода, еще в одном случае родились 2 детей (дихориальная диамниотическая двойня). С целью уточнения диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса, пациенткам проводились УЗИ, МРТ, гистологическое исследование биопсийного/операционного материала, а также обследования, направленные на оценку состояния плода, такие как УЗИ (доплерометрия, фетометрия), кардиотокография.

Результаты

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Наиболее часто встречаемыми были трижды негативный (44,4 %) и люминальный В HER2+ (27,8 %) РМЖ. Из 18 пациенток 14 начали лечение ЗНО во время беременности: 13 получали химиотерапию (72 %), 1 пациентке проведено комбинированное лечение (секторальная резекция + химиотерапия). В четырех случаях (22 %) лечение было начато после родоразрешения. В двух случаях имел место категорический отказ пациенток от проведения химиотерапии во время беременности, в одном случае лечение не проводилось, в связи с поздним выявлением ЗНО (34/35 недель) и в одном случае диагноз был установлен только через 1,5 мес. после родоразрешения.

Среди перинатальных осложнений у пациенток, подвергшихся медикаментозному лечению во время беременности, были нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК)

в 4 случаях, миелосупрессия — у двух беременных. Из 14 пациенток, получавших химиотерапию, в двух случаях роды были преждевременными: при многоплодной беременности (дихориальная диамниотическая двойня), что само по себе является фактором риска преждевременных родов. Вторые преждевременные роды были в 35 недель путем операции кесарево сечение (КС), в связи с появлением у пациентки не купируемой гепатоцеллюлярной формы поражения печени III степени. Следует также отметить, что в группе беременных, не получавших химиотерапию во время беременности ($n = 4$), преждевременное родоразрешение имело место в 3 случаях. Все эти пациентки были родоразрешены путем операции КС (две в связи с отказом от лечения во время беременности для более раннего начала лече-

ния ЗНО, в 1 случае — в связи с тяжестью состояния пациентки).

В результате данных беременностей родилось 19 живых детей (1 дихориальная диамниотическая двойня). 18 новорожденных родились с хорошими оценками по шкале Апгар (7/8, 8/9 баллов). В одном случае оценка по шкале Апгар составила 5/7 баллов, что было связано с осложнившейся акушерской ситуацией в родах (начавшаяся гипоксия плода в родах, дистоция плечиков, вакуум-экстракция плода).

Все дети, вне зависимости от срока родоразрешения и получения или нет их матерями химиотерапии во время беременности, соответствовали своему гестационному сроку (и доношенные, и недоношенные). Средний вес детей от матерей, получавших химиотерапию, составил $2\,903 \pm 675$ г и варьировал от 1 560 г до

Таблица 1. Перинатальные исходы пациенток с РМЖ
Table 1. Perinatal outcomes of BC patients

| № | Диагноз, стадия | Возраст | Д-ка, срок гестации | Лечение в период беременности | Срок родоразрешения | Способ родоразрешения | Апгар | Пребывание в ОРИТ/ОПННД | Перинатальные осложнения |
|----|-----------------|---------|---------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------|---------|-------------------------|--|
| 1 | ША | 40 | 24 | АС№4 | 38 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 2 | ПА | 37 | 19 | АС№4 + 1 курс Паклитаксел. | 38 | КС | 8/9 | -/- | - |
| 3 | ШВ | 39 | 33 | - | 37 | ЕРП | 5/7 | -/- | Кровоизлияние в левый надпочечник. Левосторонний парез Дюшена-Эрба |
| 4 | ША | 45 | 20 | АС№4 | 39 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 5 | ША | 34 | 20 | АС№4 | 38 | ЕРП | 8/9 | -/- | НЖ |
| 6 | ПА | 32 | 17 | Секторальная резекция + АС№3 | 39 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 7 | ША | 37 | 29 | - | 36 | КС | 8/9 | -/- | - |
| 8 | ПА | 37 | 20 | АС№4 | 37 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 9 | IV | 40 | После родов | - | 30 | КС | 7/8 | -/44 | БЛД, СДР, анемия, НЖ, ППЦНС, синдром угнетения ЦНС |
| 10 | ШВ | 37 | 28 | АС№2 | 37 | ЕРП | 7/8 | -/- | Кефалогематома правой теменной кости. СЭК с 2 сторон |
| 11 | ША | 32 | 29 | - | 34 | КС | 7/8 | -/- | - |
| 12 | IV | 38 | 21 | АС№5 | 37 | ЕРП | 7/8 | -/- | - |
| 13 | ШВ | 31 | 29 | АС№2 | 39 | ЕРП | 8/9 | -/- | НЖ |
| 14 | ПА | 32 | 27 | АС№3 | 38 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 15 | ПА | 38 | 24 | АС№3 | 39 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |
| 16 | ПА | 34 | 21 | АС№2 | 35 | КС | 7/8 | 10/14 | НЖ Врожденная пневмония |
| 17 | ШВ | 32 | 22 | АС№2 | 32 | ЕРП | 7/8 7/8 | 7/21 7/21 | НЖ |
| 18 | ШС | 36 | 28 | АС№2 | 38 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |

Примечание: ОРИТ — Отделение реанимации и интенсивной терапии, ОПННД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, ЕРП — естественные родовые пути, КС — кесарево сечение, АС — доксорубин+циклофосфан, БЛД — бронхолегочная дисплазия, НЖ — неонатальная желтуха, СДР — синдром дыхательных расстройств, ЦНС — центральная нервная система, СЭК — субэпидимальные кисты, ППЦНС — Перинатальные поражения центральной нервной системы.

4 390 г. В группе детей, чьи матери не получали химиотерапию во время беременности, данный показатель составил $2\,528 \pm 887$ г и варьировал от 1 420 г до 3 544 г.

Основные показатели клинического анализа крови практически всех новорожденных были в пределах референсных значений. Средний уровень гемоглобина новорожденных составил 182 г/л, и варьировал от 166 до 223 г/л. Средний уровень тромбоцитов составил 289×10^9 /л, и варьировал от 177 до 448×10^9 /л. Средний уровень лейкоцитов 17×10^9 /л и варьировал от 8 до 24×10^9 .

Все 19 детей были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Тринадцать из 19 детей были выписаны домой на 4–5 сут. жизни, из них 12 — от матерей, получавших химиотерапию во время беременности. Шесть детей были выписаны позже (от 6-х до 44-х сут. жизни), 5 из них были недоношенными (от 30 до 35 недель беременности на момент родоразрешения), табл. 1.

Рак шейки матки, ассоциированный с беременностью. Из восьми больных РШМ, четверо начали получать химиотерапию во время беременности (паклитаксел+карбоплатин или цисплатин от 1 до 4 циклов в зависимости от срока гестации, когда был установлен диагноз). В остальных четырех случаях лечение было начато уже после родоразрешения. Две из четырех пациенток, не получавших лечение во время беременности, были родоразрешены в сроке беременности 29 недель. В первом случае пациентка была родоразрешена досрочно в интересах плода, учитывая наличие синдрома задержки развития плода, критической степени нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие диастолического кровотока) и начавшейся гипоксии плода. Во втором случае кесарево сечение было проведено в интересах матери, учитывая стадию онкологического процесса.

Остальные две пациентки, не получавшие химиотерапию во время беременности, были родоразрешены путем операции кесарево сечение в доношенном сроке (37/38 нед. беременности). Специализированное лечение не проводилось из-за позднего обращения и установления диагноза.

У двух из четверых детей, родившихся от матерей, получавших химиотерапию во время беременности, перинатальных осложнений выявлено не было, они родились доношенными, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Средний вес детей составил $3\,235 \pm 502$ г и варьировал от 2 880 до 3 590 г. Один ребенок родился практически в доношенном сроке — 36 4/7 нед. с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Один ребенок родился при сроке беременности 27/28 нед. путем операции КС. Матери было проведено 2 курса химиотерапии по схеме ТСб № 2 с хорошим эффектом (регресс опухоли на 30 %). Родоразрешение было проведено, в связи с развившимся ангидрамнионом и нарушением маточно-плацентарного кровотока 1б степени. Ребенок родился с экстремально низкой массой тела — 790 г с оценкой по шкале Апгар 1/3 балла. На 9-и сут. новорожденная умерла от декомпенсированной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности на фоне глубокой морфофункциональной незрелости.

Все перинатальные осложнения у новорожденных пациенток с РШМ были связаны с ранним родоразрешением и недоношенностью новорожденных.

В двух случаях дети были маловесными. Обе пациентки поздно встали на учет по беременности в женской консультации (после 20 нед.), были не комплаентны, химиотерапию во время беременности не получали. В первом случае беременность протекала на фоне анемии тяжелой степени, с нарушениями маточно-плацентарного кровотока 1–2 степени. Ребенок родился при сроке беременности 37 4/7 весом 1 960 г. Во втором случае пациентка впервые поступила в сроке 29 нед. беременности. В связи с выявленным нарушением кровотоков III ст., синдромом задержки развития плода и признаками начавшейся гипоксии плода, родоразрешена путем операции КС. Вес ребенка при рождении составил 940 г.

Средний уровень гемоглобина новорожденных составил 168 г/л и варьировал от 142 до 193 г/л. Анемия была выявлена у двух детей, оба были недоношенными, матери обоих не получали химиотерапию. Также у одного из этих новорожденных была выявлена тромбоцитопения неясного генеза, что потребовало переливания тромбоконцентрата. Средний уровень лейкоцитов у всех детей данной группы был в пределах нормы и варьировал от 8 до 25×10^9 /л.

Семь детей были выписаны домой в удовлетворительном состоянии. Средний срок нахождения в стационаре составил 26 дней. Двое детей, родившиеся в результате очень ранних преждевременных родов, были выписаны позже остальных, в связи с осложнениями, возникшими в результате недоношенности (от 50-х до 83-х сут. жизни). Остальные дети находились в стационаре от 6 до 17 сут. (табл. 2).

ЗНО яичников, ассоциированное с беременностью. Новообразования яичников распределены следующим образом: пограничные опухоли — 40 % (n = 4), светлоклеточный рак, опухоль Сертоли-Лейдига, серозный рак яичника и дистерминома — по одной (12,5 %). Все

Таблица 2. Перинатальные исходы пациенток с РШМ
Table 2. Perinatal outcomes of CC patients

| № | Диагноз, стадия | Возраст | Диагностика, срок гестации | Лечение во время беременности | Срок родоразрешения | Способ родоразрешения | Апгар | Пребывание в ОРИТ/ОПННД (сутки) | Перинатальные осложнения |
|---|-----------------|---------|----------------------------|-------------------------------|---------------------|---|-------|---------------------------------|--|
| 1 | IB2 | 32 | 16 | 4 цикла ХТ по схеме ТСб | 37 | КС, одномоментная радикальная гистерэктомия | 8/9 | -/- | - |
| 2 | IB | 33 | 15 | 3 цикла ХТ по схеме ТСб | 36 | КС, надвлагалищная ампутация матки | 7/8 | -/- | - |
| 3 | IB | 41 | 18 | - | 29 | КС | 6/7 | -/53 | БЛД, НЖ, Анемия, НЭК |
| 4 | IB | 34 | 26 | 2 цикла ХТ по схеме TP | 37 | КС, одномоментная радикальная гистерэктомия | 8/9 | -/- | - |
| 5 | IB1 | 34 | 30 | - | 38 | КС. Отсроченная радикальная гистерэктомия | 8/9 | -/- | - |
| 6 | IB | 41 | 26 | - | 29 | КС | 6/7 | 26/35 | БЛД, НЭК, Анемия, Тромбоцитопения. |
| 7 | IB | 37 | 37 | - | 37 | КС, одномоментная радикальная гистерэктомия | 7/8 | -/- | ЗВУР гипоплатический вариант |
| 8 | IB | 32 | 19 | 2 цикла ХТ по схеме ТСб | 27 | КС | 1/3 | 9/- | Декомпенсированная ДН и ССН на фоне интерстициальной эмфиземы, гипоплазии легких, глубокой морфофункциональной незрелости. Гибель на 9 сутки |

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОПННД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, КС — кесарево сечение, ТСб — паклитаксел + карбоплатин, БЛД — бронхолегочная дисплазия, НЖ — неонатальная желтуха, НЭК — некротизирующий энтероколит, ЗВУР — задержка внутриутробного развития, ДН — дыхательная недостаточность, ССН — сердечно-сосудистая недостаточность.

Таблица 3. Перинатальные исходы пациенток с РЯ
Table 3. Perinatal outcomes of OC patients

| № | Диагноз, стадия | Возраст | Д-ка, срок гестации | Лечение в период беременности | Срок родоразрешения | Способ родоразрешения | Апгар | Пребывание в ОРИТ/ОПННД | Перинатальные осложнения |
|---|--|---------|---------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------|-------|-------------------------|--|
| 1 | II (Серьезный, High Grade) | 34 | 19 | ЛТ, АЭРС, ТСб№2 | 34 | КС, ЭМПО | 7/7 | -/18 | НЭК, НЖ, СДР |
| 2 | Ia (Серьезный, Low Grade) | 34 | 19 | ЛС, АЭРС | 36 | КС | 7/8 | -/- | НЖ |
| 3 | Ia (пограничная серозная, микроинвазивная) | 36 | 8 | ЛТ, АЭРС | 38 | КС | 8/9 | -/- | - |
| 4 | IC, (Пограничная серозная) | 34 | 11 | ЛТ, АЭРС | 39 | ЕРП | 8/9 | -/- | Кефалогематома правой теменной кости |
| 5 | IIA, (Светлоклеточная) | 29 | 23 | ЛТ, АЭРС, ТСб№4 | 38 | КС, ЭМПО | 8/9 | -/- | - |
| 6 | IC (Опухоль Сертоли-Лейдига) | 37 | 12 | ЛТ, АЭРС | 38 | ЕРП | 7/8 | -/- | Перелом правой теменной области. Кефалогематома. |
| 7 | Ia (Серьезный, Low grade) | 29 | 12 | ЛС, АЭРС | - | Индуц. выкидыш в 19 недель (ВПР) | - | -/- | - |
| 8 | Ia (Дисгерминома) | 33 | 17 | ЛС, АЭРС | 40 | ЕРП | 8/9 | -/- | - |

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОПННД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, КС — кесарево сечение, ЕРП — естественные родовые пути, ТСб — паклитаксел + карбоплатин, ЛТ — лапаротомия, ЛС — лапароскопия, АЭРС — аднексэктомия, биопсия контрлатерального яичника, большого сальника, ЭМПО — экстирпация матки с придатками, оментэктомия, БЛД — бронхолегочная дисплазия, НЖ — неонатальная желтуха, НЭК — некротизирующий энтероколит, СДР — синдром дыхательных расстройств, ВПР — врожденные пороки развития.

пациентки получали специализированное лечение во время беременности. В шести случаях (75 %) выполнено хирургическое лечение, в двух — комбинированное (операция + химиотерапия).

В результате данных беременностей родилось 7 детей. В одном случае в сроке беременности 19 нед. были выявлены множественные пороки развития плода, произведено прерывание беременности по медицинским показаниям. Химиотерапию во время беременности пациентка не получала.

У двух пациенток были преждевременные роды. В одном случае — в сроке беременности 34 нед., в связи с синдромом задержки развития плода в сочетании с маловодием и нарушением маточно-плацентарного кровотока 1–2 степени. Во втором случае — в сроке беременности 36 3/7 нед., в связи с преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты.

Средний вес новорожденных составил $3\ 085 \pm 418$ г, варьируя от 2 280 г до 3 610 г, а средний рост — $50 \pm 2,8$ см, варьируя от 44 до 52 см.

Гематологические показатели большинства новорожденных были в пределах нормы. Средний уровень гемоглобина составил 190 г/л и варьировал от 166 до 224 г/л). Следует отметить, что пациентки (n = 2), у детей которых было выявлено незначительное снижение уровня гемоглобина, химиотерапию во время беременности не получали. Средний уровень тромбоцитов составил 255×10^9 /л и варьировал от 191 до 405×10^9 /л (табл. 3).

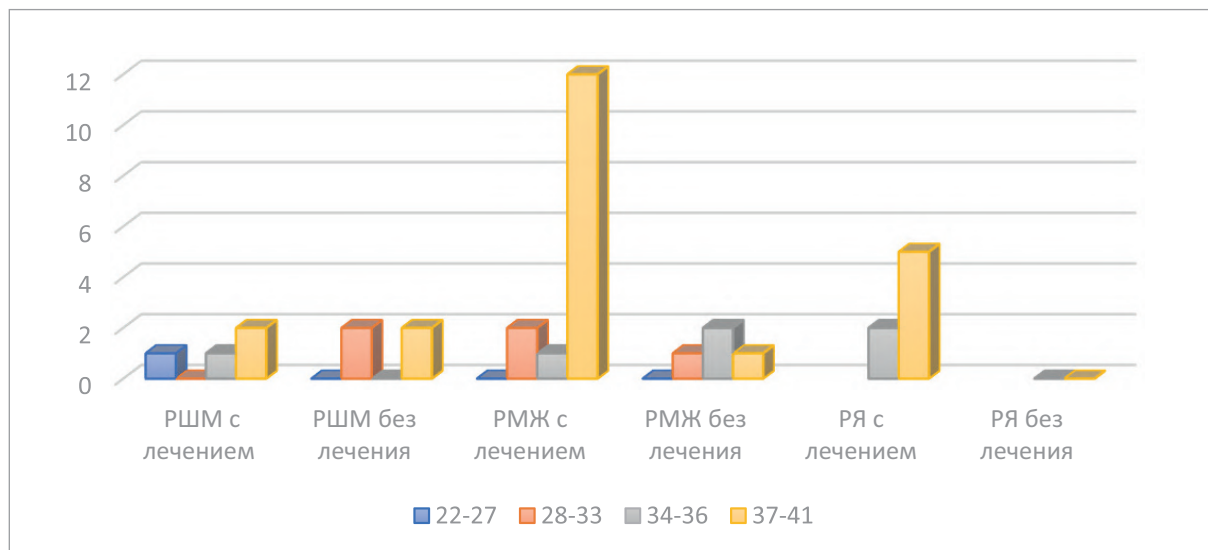
Состояние новорожденных. В результате 34 беременностей, ассоциированных с ЗНО репродуктивной системы, родилось 34 ребенка. Из 34 детей 12 (35,2 %) родились преждевременно (в

одном случае — дихориальная диамниотическая двойня), см. рисунок.

В 6 случаях родоразрешение раньше срока было проведено в интересах матери: продолженный рост опухоли (n = 1), необходимость проведения химиолучевой терапии (n = 1), отказ от химиотерапии во время беременности в 2 случаях, тяжесть состояния пациентки (n = 1) и невозможность проведения дальнейшей химиотерапии на фоне развившегося гепатоцеллюлярного поражения печени (n = 1). В трех случаях досрочное родоразрешение было проведено в интересах плода — синдром задержки развития плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, начавшаяся гипоксия плода в двух случаях и ангидрамнион и нарушение маточно-плацентарного кровотока в третьем. В одном случае преждевременное родоразрешение было проведено, в связи с осложнившейся акушерской ситуацией — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. У 1 пациентки с дихориальной диамниотической двойней при сроке беременности 32 нед. развилась спонтанная родовая деятельность.

Среди детей, родившихся преждевременно, преобладали рожденные в результате поздних преждевременных родов (34–36 6/7 нед.) — 6 детей, трое были рождены в результате ранних преждевременных родов (28 до 31 6/7 нед.), в результате преждевременных родов (32–33 6/7 нед.) родились двое детей, 1 ребенок родился в результате экстремально ранних преждевременных родов (22–27 6/7 нед.). Вес детей, родившихся преждевременно варьировал от 790 г (27 нед.) до 3 000 г (36/37 нед.).

Учитывая недоношенность, нарушения адаптации в виде неонатальной желтухи (клинически значимая непрямая гипербилирубинемия)



Сроки родоразрешения в зависимости от локализации ЗНО и наличия/отсутствия лечения
Timing of delivery depending on location of malignancy and presence/absence of treatment

отмечались у 8 (23,5 %) детей, ретинопатия недоношенных у 3 (8,8 %) детей. Инфекция, специфичная для неонатального периода выявлена по совокупности клинико-лабораторных признаков у 7 (20,6 %) детей, с преимущественным поражением ЖКТ в виде некротизирующего энтероколита — у 3 (8,8 %) детей, или с поражением ЖКТ грибковой этиологии (*Candida lusitanae*) — у 1 (2,9 %) ребенка. Внутриутробная пневмония диагностирована у 1 (2,9 %) ребенка. Анемия недоношенных встречалась у 3 (8,8 %) детей. В 2 (5,9 %) случаях потребовалась гемотрансфузия эритроцитарной взвесью. В 1 (2,9 %) из них анемия сочеталась с тромбоцитопенией неясного генеза. Оба ребенка родились при сроке беременности 29 нед., и ни одной из матерей химиотерапии во время беременности не проводилось.

Патология нервной системы выявлена у 2 (5,9 %) детей в виде перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. В одном случае с исходом во внутрижелудочковое кровоизлияние 1 ст.

Несмотря на то, что всем пациенткам, родоразрешенным досрочно, заранее проводилась профилактика синдрома дыхательных расстройств плода, респираторные нарушения зарегистрированы у 9 (26,4 %) новорожденных. Дыхательные нарушения во всех случаях потребовали респираторной поддержки: в виде искусственной вентиляции легких (ИВЛ+НИВЛ) — у 6 (17,6 %) новорожденных, 7 (20,6 %) новорожденных — в виде самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), в т. ч. после нахождения в условиях ИВЛ — у 4 (11,8 %) новорожденных (табл. 4).

С учетом степени тяжести состояния, 5 (14,7 %) детей находились в условиях отделения реанимации, в среднем $11,8 \pm 8$ сут. В отделении патологии новорожденных — 7 (20,6 %) детей, в среднем — $29,4 \pm 14,7$ дней.

Обсуждение

Результаты исследований последних лет неоднозначны. Все больше появляется мнений, что перинатальные исходы у детей, рожденных от матерей с ЗНО, выявленными во время беременности, аналогичны таковым в общей акушерской популяции, недоношенность, а не факт системной лекарственной терапии во время беременности может быть независимым фактором, негативно влияющим на перинатальные исходы, что полностью подтверждается и результатами наших исследований [11–14].

Недоношенность влечет риск перинатальных осложнений, таких как патология легких. В нашем исследовании дыхательные расстройства у новорожденных встречались в 26,4 % случаев, причем все требовали респираторной поддержки, что полностью совпадает с результатами иностранных авторов. По данным Европейского регистра (EPICE), частота бронхолегочной дисплазии (БЛД) среди очень недоношенных детей составляет в среднем 26,5 % (12,1–47,3 %). По данным F. Zagouri и соавт., некротический энтероколит (НЭК) затрагивает от 1 до 5 % всех новорожденных, родившихся с очень низкой массой тела, что может потребовать хирургического лечения [15]. По нашим исследованиям, этот процент составил 8,8 %, но ни одному из новорожденных оперативное лечение не потребовалось. Инфек-

Таблица 4. Длительность пребывания в ОРИТН и ОПНН и необходимость респираторной поддержки у недоношенных детей

Table 4. Length of stay in the NICU and APCU and the need for respiratory support in preterm infants

| № | Срок родоразрешения | Диагноз матери | Апгар | Нахождение в ОРИТН (сут.) | Нахождение в ОПННД (сут.) | Респираторная поддержка |
|----|---------------------|----------------|-------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 1 | 36 | РШМ | 7/8 | - | - | - |
| 2 | 29 | РШМ | 6/7 | 26 | 35 | СРАР |
| 3 | 29 | РШМ | 6/7 | - | 53 | НИВЛ+СРАР |
| 4 | 27 | РШМ | 1/3 | Умер на 9 сутки | - | ИВЛ |
| 5 | 34 | РЯ | 7/7 | - | 18 | ИВЛ+СРАР |
| 6 | 36 | РЯ | 7/8 | - | - | - |
| 7 | 30 | РМЖ | 7/8 | - | 44 | ИВЛ+СРАР |
| 8 | 34 | РМЖ | 7/8 | - | - | - |
| 9 | 35 | РМЖ | 7/8 | 10 | 14 | ИВЛ |
| 10 | 32 | РМЖ | 7/8 | 7 | 21 | СРАР |
| 11 | 32 | РМЖ | 7/8 | 7 | 21 | СРАР |
| 12 | 36 | РМЖ | 8/9 | - | - | - |

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОПННД — отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, СРАР — спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких.

ции, специфичные для перинатального периода, во многом определяют показатели неонатальной и младенческой смертности. Инфекционная патология диагностируется у 70–80 % недоношенных новорожденных [16]. В нашем исследовании этот показатель составил 20,6 %. Также при недоношенности очень высок риск перинатальных повреждений ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и др.), ведущих к тяжелым неврологическим последствиям. [17]. В нашем исследовании поражение ЦНС встречалось у 2 детей, что составило 5,9 %.

Большое количество исследований доказывают, что прогноз ассоциированных с беременностью ЗНО, как правило, сравним с прогнозом при злокачественных опухолях той же стадии у небеременных аналогичных возрастных групп [18, 19]. Однако ряд исследований, в частности, канадских коллег демонстрируют худшие результаты при РМЖ и яичников, ассоциированных с беременностью [20].

Ситуация выявления ЗНО, ассоциированного с беременностью, сложна и требует мультидисциплинарного подхода, чтобы провести полноценное адекватное лечение матери с учетом любых рисков для развивающегося плода. Кроме того, нередки ситуации, когда по тем или иным причинам, родоразрешение необходимо провести гораздо раньше доношенного срока, и в таком случае, когда дети рождаются недоношенными, требуется высокотехнологичная помощь и высококвалифицированный медицинский персонал, имеющий опыт ведения таких маленьких, но уже таких сложных пациентов.

Заключение

В результате нашего исследования было выявлено, что самые неблагоприятные перинатальные исходы были у пациенток с ЗНО шейки матки, что связано с самым большим процентом преждевременных родов в этой группе (50 %) и рождением недоношенных детей. Следует также отметить, что именно в этой группе были самые ранние сроки родоразрешения (27 и 29 нед.). Практически все выявленные осложнения у новорожденных были связаны недоношенностью.

Злокачественные новообразования репродуктивной системы, ассоциированные с беременностью, встречаются относительно нечасто, однако каждый случай является сложной проблемой как для врачей, ведущих такую беременность, так и для самой пациентки. Проведение лечения ЗНО во время беременности должно начинаться как можно раньше, начиная со 2-го триместра беременности. Лечение ЗНО является не только относительно безопасным для плода, но и абсолютно необходимым для лучшего прогноза для матери.

Следует акцентировать внимание на том, что несмотря на относительную безопасность и успешность специализированного лечения ЗНО во время беременности, осложнения все-таки встречаются как у матери, так и у плода, и во время беременности, и после родоразрешения, особенно если оно произошло преждевременно, что требует предоставления специализированной помощи новорожденному. Таким образом, пациентки с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с беременностью, обязательно должны наблюдаться в перинатальных центрах, где оказание такой помощи возможно.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022.

Financing

This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation of this publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and revising the text of the article, checking and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cordeiro C.N., Gemignani M.L. Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv.* 2017; 72(3): 184-193.-DOI: <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000407>.
2. Fazeli S., Sakala M., Rakow-Penner R., Ojeda-Fournier H. Cancer in pregnancy: breast cancer. *Abdom Radiol (NY).* 2023; 48(5): 1645-1662.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-023-03824-1>.
3. Ульрих Е.А., Салогуб Г.Н., Калинина Е.А., et al. Клинический опыт лечения злокачественных новообразований на фоне беременности. *Онкогинекология.* 2021; 2(38): 68-80. [Ulrikh E.A., Salogub G.N., Kalinina E.A., et al. Clinical experience of treatment of malignant neoplasms against the background of pregnancy. *Gynecologic Oncology.* 2021; 2(38): 68-80. (In Rus)].

4. Ulrikh E., Kalinina E., Dikareva E., et al. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. *Medicine* (Baltimore). 2022; 101(26): e29803.-DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029803>.
5. Петкау В.В., Киселева К.Е., Киселев Е.А., et al. Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью: популяционное исследование. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(1): 5-10. [Petkau V.V., Kiseleva K.E., Kiselev E.A., et al. Malignant neoplasms associated with pregnancy: a population-based study. *Malignant Tumors*. 2023; 13(1): 5-10. (In Rus)].
6. Силькина М.О., Бахтияров К.Р. Рак и беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018; 5(4): 182-186. [Silkina M.O., Bakhtiyarov K.R. Cancer and pregnancy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018; 5(4): 182-186. (In Rus)].
7. Paris I., Di Giorgio D., Carbognin L., et al. Pregnancy-associated breast cancer: a multidisciplinary approach. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(1): e120-e127.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.07.007>.
8. Cintra G.F., Derchain S.F.M., Bicalho D.S., et al. Cervical cancer in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023; 45(5): 293-296.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770142>.
9. Nocarová L., Ondruš D. Cervical cancer in pregnancy. *Klin Onkol*. 2020; 33(4): 268-273.-DOI: <https://doi.org/10.14735/amko2020268>.
10. Causa Andrieu P.I., Wahab S.A., Nougaret S., Petkovska I. Ovarian cancer during pregnancy. *Abdom Radiol* (NY). 2023; 48(5): 1694-1708.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03768-y>.
11. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology*. 2012; 83(4): 234-8.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000341351>.
12. Bajpai J., Pathak R., Shylasree T.S., Rugo H.S. Management of breast cancer diagnosed during pregnancy: global perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022; 22(12): 1301-1308.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2150167>.
13. Boere I., Lok C., Poortmans P., et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022; 82: 46-59.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001>.
14. Knabben L., Mueller M.D. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017; 32(1).-DOI: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0026>.
15. Zagouri F., Sergentanis T.N., Chrysikos D., et al. Taxanes for ovarian cancer during pregnancy: a systematic review. *Oncology*. 2012; 83(4): 234-8.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000341351>.
16. Рагимова Н.Д. Комплексная оценка состояния недоношенных детей с перинатальной инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 8-18. [Ragimova N.D. Comprehensive assessment of the condition of premature infants with perinatal infection. *Modern Problems of Science and Education*. 2019; 4: 8-18. (In Rus)].
17. Taylor G.L., O'Shea T.M. Extreme prematurity: risk and resiliency. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022; 52(2): 101132.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101132>.
18. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., et al. Химиотерапия во время беременности: возможности и риски. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19(3): 81-85.-DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903181>. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., et al. Chemotherapy during pregnancy: opportunities and risks. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(3): 81-85.-DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903181>. (In Rus)].
19. Amant F., et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1824-34.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913>.
20. Cairncross Z.F., et al. Long-term mortality in individuals diagnosed with cancer during pregnancy or postpartum. *JAMA Oncol*. 2023; 9(6): 791-799.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0339>.
21. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(5): 595-599.-DOI: <https://doi.org/10.1001/archophth.120.5.595>.
22. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314(10): 1039-51.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>.
23. Яцък Г.В., Бомбардинова Е.П. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных. *Русский медицинский журнал*. 2000; 18: 749. [Yatsyk G.V., Bombardirova E.P. Features of antibacterial therapy in premature newborns. *Russian Medical Journal*. 2000; 18: 749. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 23.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторе / Author's information / ORCID

Евгения Александровна Калинина / Evgenia A. Kalinina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2567-6168>, SPIN: 1790-9839.

Татьяна Михайловна Первунина / Tatiana M. Pervunina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9948-7303>, SPIN: 3288-4986.

Ольга Алексеевна Ли / Olga A. Li / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3587-0140>.

Елена Леонтьевна Дикарева / Elena L. Dikareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3119-8940>, SPIN: 9020-8765.

Вероника Андреевна Артеменко / Veronika A. Artemenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-4099>.

Эдуард Владимирович Комличенко / Eduard V. Komlichenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3790-0446>, SPIN: 9815-7555.

Адиллия Феттеховна Урманчиева / Adiliya F. Urmancheeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>, SPIN: 4169-6011.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN: 9773-3759.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>, SPIN: 1110-1844.





© В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2},
Е.В. Артамонова^{3,4,5}, А.С. Артемьева¹, С.Г. Багрова³, Е.М. Бит-Сава^{6,7},
Л.В. Болотина⁸, А.А. Божок⁷, Л.Ю. Владимирова⁹, А.К. Гекчан-Кждрян¹⁰,
В.А. Горбунова³, Н.В. Деньгина¹¹, Л.Г. Жукова¹², А.Д. Закирходжаев^{6,13}, Е.Н. Имянитов^{1,7},
И.В. Колядина^{14,15}, И.А. Королева¹⁶, А.Г. Кудайбергенова¹, А.Г. Манихас^{17,18}, С.Н. Новиков¹,
Р.В. Орлова^{19,20}, Р.М. Палтуев^{1,21}, А.А. Пароконная³, А.В. Петровский^{3,22}, С.М. Портной²³,
Г.А. Раскин^{19,24}, В.В. Родионов¹⁵, Н.А. Савелов²⁵, В.В. Семиглазов^{1,18}, К.К. Смагулова²⁶,
М.Б. Стенина³, Д.Л. Строяковский²⁵, Э.Э. Топузоев^{2,20}, О.П. Трофимова^{3,14}, М.А. Фролова³,
О.С. Ходорович²⁷, Ю.С. Шатова⁹

I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024»

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁰Медицинский центр «Эребуни», г. Ереван, Республика Армения

¹¹Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ульяновск, Российская Федерация

¹²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

¹³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

¹⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁶Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Российская Федерация

¹⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

- ²⁰Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ²³Общество с ограниченной ответственностью «Меланома Юнит», Москва, Российская Федерация
- ²⁴Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
- ²⁶АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Казахстан
- ²⁷Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Vladimir F. Semiglazov¹, Petr V. Krivorotko¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Elena V. Artamonova^{3,4,5}, Anna S. Artemyeva¹, Svetlana G. Bagrova³, Elena M. Bit-Sava^{6,7}, Larisa V. Bolotina⁸, Alla A. Bozhok⁷, Lubov Yu. Vladimirova⁹, Haykuhi K. Gekchyan-Kzhdryan¹⁰, Vera A. Gorbunova³, Natalia V. Dengina¹¹, Ludmila G. Zhukova¹², Aziz D. Zikiryahodzhaev^{6,13}, Evgeny N. Imyaninov^{1,7}, Irina V. Kolyadina^{14,15}, Irina A. Koroleva¹⁶, Asel G. Kudaibergenova¹, Alexey G. Manikhas^{17,18}, Sergey N. Novikov¹, Rashida V. Orlova^{19,20}, Ruslan M. Paltuev^{1,21}, Anastasiia A. Parokonnaia³, Alexander V. Petrovsky^{3,22}, Sergey M. Portnoj²³, Grigory A. Raskin^{19,24}, Valerii V. Rodionov¹⁵, Nikita A. Savelov²⁵, Vladislav V. Semiglazov^{1,18}, Kaldygul K. Smagulova²⁶, Marina B. Stenina³, Daniil L. Stroyakovskiy²⁵, Eldar E. Topuzov^{2,20}, Oxana P. Trofimova^{3,14}, Mona A. Frolova³, Olga S. Khodorovich²⁷, Yuliana S. Shatova⁹*

1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024»

- ¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation
- ³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
- ⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
- ⁵Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, the Russian Federation
- ⁶N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁷St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
- ⁸P.A. Herzen Moscow State Research Institute – a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation
- ⁹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation
- ¹⁰Erebuni Medical Center, Yerevan, Republic of Armenia
- ¹¹Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, the Russian Federation
- ¹²The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation
- ¹³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation
- ¹⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation
- ¹⁵National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation
- ¹⁶Medical University Reaviz, Samara, the Russian Federation
- ¹⁷A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation
- ¹⁸Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation
- ¹⁹St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²⁰St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²¹Public organization Russian Society of Oncomammologists, St. Petersburg, the Russian Federation
- ²²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation
- ²³Melanoma Unit, Moscow, the Russian Federation
- ²⁴Dr. Sergey Berezin Medical Institute (MIBS), St. Petersburg, the Russian Federation
- ²⁵Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, the Russian Federation
- ²⁶Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan
- ²⁷Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow, the Russian Federation

В статье представлены результаты голосования I Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024», посвященного наиболее актуальным и спорным вопросам диагностики, хирургической тактики, лучевой терапии и системного лечения данной категории пациентов. Под председательством член-корреспондента РАН, профессора Владимира Федоровича Семиглазова в международном консенсусе приняли участие 38 экспертов в области диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ), проголосовавших в ходе прямого эфира по 32 вопросам, разделенным на блоки раннего и метастатического РМЖ. Проведение II Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2025» запланировано со 2 по 5 июля 2025 г.

Ключевые слова: Консенсус «Белые ночи»; ранний рак молочной железы; метастатический рак молочной железы; диагностика; хирургическое лечение; лучевая терапия; системная терапия

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Артемьева А.С., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Болотина Л.В., Божок А.А., Владимирова Л.Ю., Гекчян-Кждрян А.К., Горбунова В.А., Денгина Н.В., Жукова Л.Г., Закирходжаев А.Д., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Раскин Г.А., Родионов В.В., Савелов Н.А., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Стенина М.Б., Строяковский Д.Л., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А., Ходорович О.С., Шатова Ю.С. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». *Вопросы онкологии*. 2024; Опубликована 04.12.2024. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194

The article presents the voting results of the 1st St. Petersburg International Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024», dedicated to the most urgent and controversial issues of diagnosis, surgical tactics, radiotherapy and systemic treatment of this category of patients. Chaired by Professor Vladimir Fedorovich Semiglazov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, 38 experts in the field of breast cancer (BC) diagnosis and treatment took part in the international consensus, voting during the live broadcast on 32 questions divided into blocks of early and metastatic BC. The next 2nd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2025» is scheduled to take place from 2 to 5 July 2025.

Keywords: consensus «White Nights»; early breast cancer; metastatic breast cancer; diagnosis; surgical treatment; radiation therapy

For Citation: Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena V. Artamonova, Anna S. Artemyeva, Svetlana G. Bagrova, Elena M. Bit-Sava, Larisa V. Bolotina, Alla A. Bozhok, Lubov Yu. Vladimirova, Haykuhi K. Gekchyan-Kzhdryan, Vera A. Gorbunova, Natalia V. Deningina, Ludmila G. Zhukova, Aziz D. Zikiryahodzhaev, Evgeny N. Imyaninov, Irina V. Kolyadina, Irina A. Koroleva, Asel G. Kudaibergenova, Alexey G. Manikhas, Sergey N. Novikov, Rashida V. Orlova, Ruslan M. Paltuev, Anastasiia A. Parokonnaiia, Alexander V. Petrovsky, Sergey M. Portnoj, Grigory A. Raskin, Valerii V. Rodionov, Nikita A. Savelov, Vladislav V. Semiglazov, Kaldygu K. Smagulova, Marina B. Stenina, Daniil L. Stroyakovskiy, Eldar E. Topuzov, Oxana P. Trofimova, Mona A. Frolova, Olga S. Khodorovich, Yuliana S. Shatova. 1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024». *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024. Published on 04.12.2024. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194

Введение

Двадцать лет назад, в 2004 г., по инициативе коллектива, возглавляемого чл.-корр. РАН, проф. Владимиром Федоровичем Семиглазовым была впервые организована I Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ). Белые ночи Санкт-Петербурга». С момента основания конференции в ней участвовали и продолжают принимать участие ведущие ученые и клиницисты, чьи научные труды во всем мире признаются как наиболее актуальные и ложатся в основу действующих стандартов лечения пациентов с РМЖ. Научный кругозор и богатый клинический опыт В.Ф. Семиглазова значимы для российских и зарубежных онкологов, онкологических ассоциаций. Долгое время, с 2007 по 2019 гг., Владимир Федорович был единственным представителем России, стран СНГ и Восточной Европы и членом экспертной группы Сан-Галлена по разработке мировых стандартов лечения опухолей молочной железы (Швейцария) [1, 2], а с 2021 г. является членом экспертной группы Сан-Галлена совместно с проф. Сергеем Алексеевичем Тюляндиным [3].

За последние 10 лет формат Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. Белые ночи Санкт-Петербурга» перерос в мультидисциплинарный, но онкомаммология продолжает оставаться одной из ключевых тематик вот уже X Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2024». За пять дней работы форума, с 3 по 7 июля 2024 г., зарегистрировано 4 148 посещений секций научной программы, а также 3 514 подключений к прямой трансляции заседаний из 29 стран и 265 городов мира. Длительность эфира составила более 300 ч., состоялось 97 секций, в т. ч. 15 в формате живой хирургии. Прочитано более 700 докладов 665 российскими специалистами и 36 учеными из стран ближнего и дальнего зарубежья: Австралии, Азербайджана, Армении, Беларуси, Болгарии, Бразилии, Великобритании, Венгрии, Германии, Израиля, Испании, Казахстана, Китая, США, Таджикистана, Турции, Франции и др. [4].

Ярким событием форума явился I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи», объединивший широкий круг специалистов из Рос-

сии и ближнего зарубежья. В предшествующие 4 дня сессий и подводящего итоги консенсуса, посвященного этой тематике, были обсуждены наиболее актуальные вопросы диагностики, хирургической тактики лечения, лучевой терапии и системного лечения РМЖ.

Научно-практические онкологические мероприятия под эгидой «Белые ночи» — это не только 20 лет обмена идеями, наработками, проектами и последними исследованиями в области диагностики и лечения РМЖ между экспертами со всего мира, но и начиная с 2024 г. — отечественная площадка эффективного общения и принятия решений посредством I Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2024».

Методология

I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2024» проводился в прямом эфире 6 июля 2024 г. в рамках одноименного международного форума [4] при очном участии большинства (34 члена) экспертной панели и дистанционно (4 участника).

Председатель консенсуса — заведующий научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, д-р. мед. наук, проф., чл.-корр. РАН Владимир Федорович Семиглазов — идейный организатор и автор концепции отечественного консенсуса. Модератором на голосовании по раннему РМЖ выступил заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии, вед. науч. сотр. научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, д-р. мед. наук, проф. Петр Владимирович Криворотько. Модератором на голосовании по метастатическому РМЖ выступила заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, д-р. мед. наук, проф. Татьяна Юрьевна Семиглазова.

В консенсусе приняли участие 38 ведущих экспертов России и ближнего зарубежья в области диагностики и лечения РМЖ (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Члены экспертной панели I Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024»

Table 1. Participants of the expert panel of the 1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024»

| | |
|---|-----------------------------------|
| Председатель: Семиглазов Владимир Федорович | |
| Модераторы: Криворотько Петр Владимирович, Семиглазова Татьяна Юрьевна | |
| Члены экспертной панели: | |
| Артамонова Елена Владимировна | Орлова Рашида Вахидовна |
| Артемьева Анна Сергеевна | Палтуев Руслан Маликович |
| Багрова Светлана Геннадьевна | Петровский Александр Валерьевич |
| Бит-Сава Елена Михайловна | Портной Сергей Михайлович |
| Болотина Лариса Владимировна | Пароконная Анастасия Анатольевна |
| Божок Алла Александровна | Раскин Григорий Александрович |
| Владимирова Любовь Юрьевна | Родионов Валерий Витальевич |
| Гекчян-Кждрян Айкуи Карапетовна | Савелов Никита Александрович |
| Горбунова Вера Андреевна | Семиглазов Владислав Владимирович |
| Деньгина Наталья Владимировна | Смагулова Калдыгуль Кабаковна |
| Жукова Людмила Григорьевна | Стенина Марина Борисовна |
| Закирходжаев Азиз Дильшодович | Строяковский Даниил Львович |
| Имянитов Евгений Наумович | Топузов Эльдар Эскендерович |
| Колядина Ирина Владимировна | Трофимова Оксана Петровна |
| Королева Ирина Альбертовна | Фролова Мона Александровна |
| Кудайбергенова Асель Галимовна | Ходорович Ольга Сергеевна |
| Манихас Алексей Георгиевич | Шатова Юлиана Сергеевна |
| Новиков Сергей Николаевич | |



Рис. 1. Участники экспертной панели I Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024»

Fig. 1. Participants of the expert panel of the 1st St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024»

Перед консенсусом были подготовлены предварительные 32 вопроса с вариантами ответов, разделенные на блоки раннего и метастатического РМЖ. Эти вопросы были разосланы всем 38 членам консенсуса по электронной почте для комментариев. Окончательные вопросы для голосования были представлены и вынесены на голосование во время консенсусной сессии. Все члены консенсуса голосовали во время прямого эфира по всем вопросам, но экспертам с потенциальным конфликтом интересов или тем, кто не мог корректно ответить на вопрос (например, из-за отсутствия опыта в определенной области), было рекомендовано не голосовать по данному вопросу. В будущем планируется значимо увеличить продолжительность сессии, для дополнительного обсуждения экспертами возникающих вопросов во время самой процедуры голосования.

Данный консенсус по сложным или спорным клиническим задачам, решение которых основано как на современных клинических исследованиях, так и на мнениях экспертов, считался достигнутым, если набирал 50 % голосов экспертов и более.

Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2024» — динамично развивающаяся новая форма эффективного общения, методология которого будет, несомненно, совершенствоваться.

1. Ранний рак молочной железы

1.1. Хирургическое лечение

*Положение № 1 (приложение, вопрос № 1).
Консенсус не достигнут*

В случае высокой степени внутриопухолевой гетерогенности в отношении HER2-статуса при раннем РМЖ, 49 % экспертов проголосовали за определение порогового значения в 10 % HER позитивных/ FISH амплифицированных опухолевых клеток на основании рекомендаций ASCO-CAP 2018 [5]an Expert Panel reviewed published literature and research survey results on the observed frequency of less common in situ hybridization (ISH. 40 % экспертов считает, что к HER2-позитивным следует относить, в т. ч. и опухоли с менее 10 % HER2-позитивных/ FISH амплифицированных опухолевых клеток. Мнение данной группы экспертов основано на критериях HER2-low опухолей в трактовке консенсуса ESMO 2023. Важно отметить, что данная категория рассматривается только для пациенток с метастатическим заболеванием для возможности назначения трастузумаба дерукстекана [6].

*Положение № 2 (приложение, вопрос № 2).
Консенсус не достигнут*

В случае мультицентричной опухоли молочной железы у пациента в постменопаузе объем

операции должен определяться с учетом размера молочной железы и/или локализации образований с целью индивидуализации тактики лечения пациента (46 %). За мастэктомия и биопсию сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) было отдано 11 % голосов, мастэктомию с реконструкцией и БСЛУ — 14 %, органосохраняющую операцию и БСЛУ — 17 %. Исследование ACOSOG Z11102 демонстрирует низкий риск развития локального рецидива (5-летняя частота — 3,1 %) при выполнении органосохраняющих операций с последующей лучевой терапией у пациенток с мультицентричной формой РМЖ [7].

*Положение № 3 (приложение, вопрос № 3).
Консенсус достигнут*

Большинство экспертов (55 %) одобрили проведение тестовой гормонотерапии ингибиторами ароматазы с последующим проведением хирургического вмешательства у постменопаузальных пациенток с гормонопозитивным РМЖ.

Данная тактика основана на результатах исследования ROETIC [8], в котором изучалась роль 2-х недельной тестовой гормонотерапии ингибиторами ароматазы у представленной группы пациенток. Прогностическая роль значения Ki67 была продемонстрирована как до, так и после лечения: частота рецидивов за 5 лет у больных с уровнем Ki67 до лечения < 10 % составила 4,9 %, а с уровнем Ki67 > 10 % — 12,1 % (ОР 2,6, $p < 0,0001$). После тестового курса гормонотерапии частота рецидива заболевания составила 4,3 % в группе с исходно низким уровнем Ki67 (< 10 %), который остался низким; 8,4 % — в группе с исходно высоким уровнем Ki67, который снизился после гормонотерапии; 21,5 % — в группе с исходно высоким уровнем Ki67 и оставшемся выше 10 % после гормонотерапии.

*Положение № 4 (приложение, вопрос № 4).
Консенсус не достигнут*

При решении вопроса о выборе оптимальной стратегии лечения у пременопаузальных пациенток с первично-операбельным люминальным А РМЖ за первичное хирургическое лечение отдали голоса (46 %) экспертов. Тестовую гормонотерапию ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии выбрали 26 %.

Учитывая низкую вероятность ответа данного биологического подтипа РМЖ на неоадьювантную химиотерапию, данный экспертный выбор соотносится с мнением зарубежных коллег по консенсусу в Сан-Галлене [9].

*Положение № 5 (приложение, вопрос № 5).
Консенсус достигнут*

В случае BRCA1-ассоциированного трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ) с полным клини-

ческим ответом после проведенной НАХТ большинство экспертов (63 %) проголосовали за выполнение билатеральной мастэктомии.

Учитывая повышенный риск ипсилатерального рецидива или развития контралатерального РМЖ, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, а также с учетом мнения ведущих специалистов и онкологических сообществ, рекомендовано выполнение профилактической билатеральной мастэктомии [10, 11, 12]. Согласно клиническим рекомендациям ESMO и NCCN, наличие BRCA мутаций не является абсолютным противопоказанием к органосохраняющему лечению при условии комплексного подхода к лечению и наблюдению [13, 14]. Решение об объеме операции принимается совместно с пациенткой, которая обязательно предупреждается о всех возможных рисках.

*Положение № 6 (приложение, вопрос № 6).
Консенсус достигнут*

Оптимальным краем резекции при выполнении органосохраняющей операции для пациента с трижды негативной опухолью после неоадьювантной системной терапии с частичным клиническим ответом является отсутствие краски на инвазивной опухоли (55 %).

Согласно клиническим рекомендациям SSO-ASTRO-ASCO [15], край резекции после НАХТ считается негативным при «отсутствии краски на инвазивной опухоли», а для DCIS необходим отступ в 2 мм. Более широкие границы резекции не улучшали локальный контроль даже при наличии других факторов риска.

*Положение № 7 (приложение, вопрос № 7).
Консенсус достигнут*

При рассмотрении вопроса о необходимости выполнения интраоперационного срочного гистологического исследования краев операционного препарата при органосохраняющих операциях, большинство экспертов (50 %) ответило утвердительно, против — 29 %.

Согласно данным одного из последних исследований Namdar и соавт. [16], проанализировано 1 742 края с выполнением срочного гистологического исследования, чувствительность и специфичность составили 78,5 % и 97,6 % соответственно. Этот метод помогает снизить частоту повторных операций, однако существует ряд ограничений, таких как: трудоемкая подготовка материала, продление время операции, высокая вероятность ложноотрицательных результатов, сложности при идентификации DCIS и у пациенток после НАХТ, а также утрата материала при попытке получить качественный срез, что ведет к потере клинически значимой информации.

Положение № 8 (приложение, вопрос № 8).

Консенсус не достигнут

В случае возникновения местного рецидива РМЖ после проведенного комплексного лечения в виде органосохраняющей операции в комбинации с адъювантной лучевой терапией и гормонотерапией, 42 % экспертов рекомендовали бы мастэктомию с возможной одномоментной реконструкцией. Рекомендовали выполнить повторную органосохраняющую операцию (ОСО) с повторной ЛТ (31 %) и ОСО без ЛТ (14 %).

Международные экспертные сообщества (NCCN, AGO) рекомендуют мастэктомию в качестве предпочтительного хирургического лечения в данной клинической ситуации. Несмотря на это, существуют доказательства того, что повторная ОСО имеет не худшие отдаленные результаты. В результатах исследования Kolben и соавт. [17] 5-летняя частота возникновения рецидива заболевания после ОСО составила 77,6 % и 75,0 % после мастэктомии. 5-летняя выживаемость без заболевания составила 57,3 % против 61,9 %, 5-летняя общая выживаемость — 84,7 % против 72,6 % соответственно. В исследовании Smanukó и соавт. также не наблюдалось существенной разницы между двумя группами пациентов [18].

1.2. Лучевая терапия

Положение № 9 (приложение, вопрос № 9).

Консенсус достигнут

В вопросе о целесообразности облучения путей лимфооттока у пациенток со статусом cN1, которые после неoadъювантной терапии перешли в группу pN0, 50 % членов экспертной панели проголосовали за необходимость облучения молочной железы и зон регионарного метастазирования: 33 % членов экспертной панели проголосовали за необходимость облучения молочной железы и 1-2 уровней подмышечных лимфатических узлов (ЛУ), включая межпекторальные; 17 % экспертов рекомендовали выполнить облучение молочной железы и всех уровней лимфооттока (с первого по третий, в т. ч. надключичные ЛУ), что соответствует клиническим рекомендациям МЗ РФ [10, 19]. Другая же часть экспертной панели голосовала за облучение только оставшейся ткани молочной железы (17 %), что согласуется с данными исследования, в котором показано, что такая стратегия может позволить некоторым пациенткам избежать адъювантного облучения ЛУ без отрицательного влияния на онкологические результаты [20].

Положение № 10 (приложение, вопрос № 10).

Консенсус достигнут

Для пациентов с поражением 1–2 сигнальных ЛУ (статус pN1) группа экспертов (53 %) одобрила послеоперационное облучение как альтернативу аксиллярной лимфодиссекции.

Выбор экспертов согласуется с данными исследования SENOMAC, в котором отказ от обширного хирургического вмешательства, чреватого осложнениями, в пользу адъювантной лучевой терапии не уступал полной аксиллярной лимфодиссекции у пациентов данной группы [21].

Положение № 11 (приложение, вопрос № 11).

Консенсус не достигнут

При рассмотрении вопроса, существует ли группа пациентов, которым бы подходила интраоперационная лучевая терапия ответили утвердительно 44 % экспертов, против — 26 %, воздержались — 30 %.

Преимуществом данного подхода является возможность уплотнения терапевтической дозы ЛТ в одну фракцию, что позволяет провести операцию и облучение за один день, обеспечить более точную доставку дозы непосредственно к хирургическим краям и уменьшить объем облучения кожи и подкожной жировой клетчатки. Данные немногочисленных исследований показывают сопоставимую общую выживаемость в группах стандартной и интраоперационной ЛТ, однако в отношении локального контроля новый метод несколько уступает. Ввиду этого, такой подход следует рассматривать только у пациентов с низким риском местного рецидива [22, 23].

1.3. Системная терапия

Положение № 12 (приложение, вопрос № 12).

Консенсус не достигнут

При выборе оптимального варианта адъювантной терапии для больных HER2-позитивным РМЖ с остаточным заболеванием уpT1a(m) после проведенной неoadъювантной химиотаргетной терапии рекомендовали к применению трастузумаб эмтанзина 49 % экспертов, адъювантную терапию на основе трастузумаба — 37 %, воздержались от ответа — 14 %.

В подгрупповом анализе исследования KATHERINE у пациентов с резидуальными опухолями уpT1mic/уpT1a/уpT1b и уpN0 при назначении трастузумаба эмтанзина показано нумерическое преимущество в отношении 7-летней выживаемости без инвазивного заболевания: 85,7 % против 76,7 % в группе трастузумаба (OR 0,62, 95 % ДИ 0,37–1,03) [24]. Данная тенденция сохраняется в ретроспективном

одноцентровом исследовании L. Doucet et al., в котором больные с \leq ypT1N0, не получавшие адъювантную терапию трастузумабом энтанзином, имели показатели 3-х и 5-летней выживаемости без инвазивного рака 90 % и 88,6 % соответственно [25].

*Положение № 13 (приложение, вопрос № 13).
Консенсус не достигнут*

Для пациентки 57 лет с РМЖ G2 II клинической стадии с N0 статусом (ER — 8 баллов, PR — 8 баллов, HER2 — 1+, Ki67 — 35 %) высказались в пользу 5 лет адъювантной гормонотерапии 37 % экспертов, в пользу 7–8 лет — 29 %, в пользу 10 лет — 23 %, воздержались — 11 %.

Увеличение продолжительности адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы с 5 до 10 лет значительно улучшает показатели выживаемости без прогрессирования, но не влияет на общую выживаемость [26]. При этом применение гормонотерапии в течение 10 лет, по сравнению с 7 годами, не приводит к дополнительному снижению риска рецидива, однако увеличивает частоту костных событий [27].

*Положение № 14 (приложение, вопрос № 14).
Консенсус достигнут*

Большее половины голосов экспертной панели (54 %), основываясь на исследовании MonarchE, было отдано за добавление абемациклиба к адъювантной гормонотерапии после адъювантной химиотерапии у больной 32 лет высокого риска с патологической стадией T2N2M0 (трепанобиоптат: инвазивная неспецифицированная карцинома молочной железы G3, ER — 8 баллов, PR — 3 балла, HER2 — 1+, Ki67 — 70 %); против проголосовали 35 % экспертов, воздержались — 11 %.

Данный подход позволяет добиться увеличения безрецидивной выживаемости, в отношении общей выживаемости данные на момент публикации не зрелые [28].

*Положение № 15 (приложение, вопрос № 15).
Консенсус не достигнут*

При выборе оптимальной тактики адъювантной терапии в случае изменения гормонально-положительного биологического подтипа опухоли на трижды негативный после проведенной неoadъювантной химиотерапии 49 % экспертов рекомендуют адъювантную ГТ + овариальная супрессия, из них половина — в комбинации с CDK4/6 ингибитором абемациклибом; 37 % экспертов рекомендует проведение адъювантной терапии капецитабином с дальнейшим продолжением адъювантной гормонотерапии с овариальной супрессией [29].

*Положение № 16 (приложение, вопрос № 17).
Консенсус достигнут*

При выборе оптимальной тактики лечения в случае BRCA1-ассоциированного первично операбельного (сT2N0M0) ТНРМЖ большинство экспертов поддерживает проведение антрациклин-содержащей неoadъювантной системной терапии с последующим назначением таксанов в сочетании с препаратами платины; далее — оперативное вмешательство и адъювантная терапия согласно степени патоморфологического ответа (78 %).

*Положение № 17 (приложение, вопрос № 18).
Консенсус достигнут*

Большинство экспертов (56 %) одобрили назначение олапариба в адъювантной терапии у больной пременопаузального возраста с BRCA-ассоциированным местно-распространенным (сT3N1M0) люминальным РМЖ с наличием остаточной опухоли после проведенной неoadъювантной химиотерапии (RCB class III); против проголосовали 35 % экспертов, воздержались — 11 %.

Мнение экспертов согласуется с данными исследования OlympiA, в котором было около 18 % пациентов с люминальным РМЖ. На данной выборке было показано, что добавление олапариба к стандартной эндокринной терапии у пациентов с остаточным заболеванием и при наличии 3 баллов и более по шкале CPS + EG увеличивало безрецидивную выживаемость, по сравнению со стандартной эндокринной терапией. Исследование OlympiA имеет ряд ограничений: неизвестно, какова магнитуда выигрыша у этих больных и ее клиническая значимость; отсутствуют данные, насколько оптимальную адъювантную гормонотерапию получали больные [30].

*Положение № 18 (приложение, вопрос № 19).
Консенсус достигнут*

Пациентке в пременопаузе (35 лет) с местнораспространенным люминальным РМЖ эксперты (69 %) рекомендуют назначение овариальной супрессии совместно с неoadъювантной химиотерапией.

На сегодняшний день имеются данные, подтверждающие, что применение овариальной супрессии позволяет снизить риск преждевременной недостаточности яичников [31].

*Положение № 19 (приложение, вопрос № 20).
Консенсус достигнут*

Пациентка, 28 лет, РМЖ (с)T2N2M0, трепанобиоптат: инвазивная неспецифицированная карцинома молочной железы G3, ER — 8 баллов, PR — 4 балла, HER2 — 1+, Ki67 — 80 %. Как

этап комплексного лечения получает адъювантную ГТ тамоксифеном на фоне овариальной супрессии. Больная настаивает на перерыве в лечении тамоксифеном после 2 лет терапии с целью реализации репродуктивной функции. У пациентки выполнена криоконсервация двух эмбрионов.

Большинство экспертов (72 %) выступили за отказ от прерывания адъювантной гормонотерапии в пользу беременности у пациентки группы высокого риска вне рамок клинических испытаний. 43 % экспертов рекомендовали дополнительно проведение медико-генетической консультации с проведением молекулярно-генетического тестирования [13, 14, 32, 33].

*Положение № 20 (приложение, вопрос № 21).
Консенсус достигнут*

Назначение золедроновой кислоты с целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива заболевания в адъювантном режиме у пациенток ранним гормонопозитивным РМЖ совместно с приемом ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии поддержали большинство экспертов (61 %) [34].

2. Метастатический рмж

*Положение № 21 (приложение, вопрос № 22).
Консенсус достигнут*

Большинство экспертов (68 %) рекомендует применение CDK4/6 ингибиторов в комбинации с гормонотерапией в качестве терапии 1-й линии для пациентов гормонозависимым метастатическим РМЖ (мРМЖ), учитывая данные многочисленных исследований, показавших преимущество в отношении общей выживаемости в данной группе пациентов. 19 % экспертов готовы рассмотреть отсрочку в назначении CDK4/6 ингибиторов до 2-ой линии у строго отобранной группы больных. Данное мнение опирается на результаты клинического исследования SONIA, в котором не было выявлено статистически значимых различий в отношении общей выживаемости при назначении CDK4/6 ингибиторов в первой или второй линиях [35].

*Положение № 22 (приложение, вопрос № 23).
Консенсус достигнут*

При решении вопроса о выборе оптимального варианта первой линии лекарственного лечения у молодой пациентки с множественными метастазами гормонопозитивного РМЖ (уровень рецепторов эстрогенов > 10 %) в печени с повышением уровня общего билирубина $\times 1,5$ ВГН, повышением трансаминаз $\times 4$ ВГН, ECOG1, большинство экспертов (57 %) рекомендуют назначение CDK4/6 ингибиторов в комбинации

с гормонотерапией и овариальной супрессией, основываясь на данных исследования RIGHT Choise [36].

*Положение № 23 (приложение, вопрос № 24).
Консенсус достигнут*

В выборе патогенетической лекарственной терапии для первично метастатического гормонопозитивного РМЖ после купирования висцерального криза посредством 18 еженедельных введений паклитаксела с достижением стабилизации процесса, участники панельной дискуссии рассматривают назначение CDK4/6 ингибиторов в комбинации с гормонотерапией (50 %).

*Положение № 24 (приложение, вопрос № 25).
Консенсус не достигнут*

Ввиду противоречивых результатов, не рекомендуется повторное применение гормонотерапии в комбинации с CDK4/6 ингибиторами после прогрессирования заболевания — 26 %, воздержались — 37 %. При этом эксперты (37 %) рассмотрели бы реиндукцию при условии наличия продолжительного ответа на комбинированную гормонотаргетную терапию, длительного интервала после завершения предыдущей терапии CDK4/6 ингибитором и в случае наличия висцеральных метастазов.

*Положение № 25 (приложение, вопрос № 26).
Консенсус достигнут*

При рассмотрении вопроса выбора оптимального варианта дальнейшей терапии у пациентки с люминальным В HER2-негативным метастатическим РМЖ после резекции лёгкого с удалением единственного метастатического очага, большая часть экспертной панели (67 %) рекомендует назначение в первой линии терапии CDK4/6 ингибиторов в комбинации с гормонотерапией.

*Положение № 26 (приложение, вопрос № 27).
Консенсус достигнут*

Экспертная панель (63 %) рассматривает возможным назначение PARP-ингибиторов после прогрессирования на препаратах платины у больных BRCA-ассоциированным РМЖ.

В выборе патогенетической лекарственной терапии между PARP-ингибиторами и препаратами платины у больных BRCA-ассоциированным метастатическим трижды негативным РМЖ, предпочтение следует отдавать таргетной терапии [37].

*Положение № 27 (приложение, вопрос № 28).
Консенсус не достигнут*

Мнение экспертов разделилось при ответе на вопрос о назначении противоопухолевой тера-

пии у больной с метастатическим поражением головного мозга через 1 год после проведенного комплексного лечения BRCA-ассоциированного ТНРМЖ. Пациентке выполнена резекция олигометастаза в головном мозге (метастаз инвазивной карциномы молочной железы, ER — 0, PR — 0, HER2 — 1+, Ki67 — 40 %, PD-L1 CPS = 15) с последующей лучевой терапией на ложе опухоли.

В связи с отсутствием клинических исследований с включением подобной группы больных уровень доказательности рекомендаций определяется мнением экспертов.

Предпочли назначение таргетной терапии олапарибом (41 %) экспертов, из них половина бы ограничили его назначение 1 годом. 25 % экспертов предложили оставить пациентку под динамическим наблюдением; 14 % назначили бы химиотерапию до прогрессирования или непереносимой токсичности.

*Положение № 28 (приложение, вопрос № 29).
Консенсус не достигнут*

Мнение экспертов также разделилось при рассмотрении вопроса о тактике лечения пациента с олигопрогрессированием HER2-позитивного РМЖ через 3 мес. после завершения адъювантной терапии трастузумабом при отсутствии экстракраниальных проявлений заболевания, в анамнезе предшествующая неoadъювантная терапия двойной анти-HER2 блокадой с полным патоморфологическим ответом.

В связи с отсутствием клинических исследований с включением подобной группы больных, уровень доказательности рекомендаций определяется мнением экспертов. Большинство экспертов (62 %) рекомендуют локальное лечение, из них одна половина была за последующее динамическое наблюдение, другая (31 %) — за последующую терапию трастузумабом эмтанзином [38]. Проголосовали за трастузумаб дерукстекан до прогрессирования или непереносимой токсичности (17 %). Экспертами на голосовании была рекомендована еще одна допустимая опция — стереотаксическая ЛТ или резекция + верификация олигометастаза с последующей ЛТ на ложе опухоли и трастузумаб до прогрессирования или непереносимой токсичности.

*Положение № 29 (приложение, вопрос № 30).
Консенсус достигнут*

При выборе материала для оценки экспрессии HER2-low в качестве основания для назначения терапии трастузумабом дерукстеканом при мРМЖ возможно использовать любой доступный материал (68 %), аналогично критериям включения в исследование DESTINY-Breast-04 [39].

3. Остеомодифицирующие агенты

*Положение № 30 (приложение, вопрос № 31).
Консенсус не достигнут*

При определении длительности назначения остеомодифицирующих агентов (ОМА) у пациентов с мРМЖ, в случае стабилизации процесса, часть экспертной панели (40 %) выбрала вариант до 2-х лет, 37 % отметили срок назначения ОМА неопределенным.

Нет данных об оптимальной продолжительности терапии ОМА. Один из подходов заключается в продолжении лечения длительно при отсутствии значимой токсичности, другим приемлемым вариантом для пациентов со стабилизацией процесса является прерывание терапии ОМА после 2 лет [40, 41].

*Положение № 31 (приложение, вопрос № 32).
Консенсус не достигнут*

В случае развития остеонекроза челюсти с последующим его хирургическим лечением на фоне приема ОМА, эксперты (89 %) рекомендуют отменить назначение ОМА, из них 27 % полностью отменили бы назначение ОМА, предложили прекратить введение ОМА до полного купирования остеонекроза и возобновить терапию при прогрессировании метастазов в костях (43 %) и прекратили бы введение ОМА, возобновили их назначение после полного купирования остеонекроза — 19 %.

Прекращение инфузии бисфосфонатов может оказать благоприятное воздействие на острую фазу заживления ран после хирургической обработки некротизированной кости и мягкотканного покрытия [42]. Для пациентов, у которых диагностирован остеонекроз челюсти во время лечения ОМА, нет достаточных доказательств в поддержку или опровержения целесообразности отмены ОМА как в отношении исхода самого остеонекроза, так и в отношении усугубления риска развития костных осложнений [43]. Подчеркивается, что решение о возобновлении ОМА может быть принято в каждом индивидуальном случае (например, при обширных метастазах в костях, гиперкальциемии) с учетом риска и ожидаемой пользы.

Заключение

I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2024» стал уникальным событием по своему масштабу и значимости в отечественной онкологии. В рамках консенсуса ведущими специалистами высочайшего уровня были обсуждены актуальные и неоднозначные вопросы по лечению раннего и метастатического РМЖ.

Положения данного консенсуса о сложных или спорных клинических ситуациях основаны на современных клинических исследованиях, мнениях экспертов, и могут использоваться для принятия решений о планировании лечения в различных медицинских учреждениях с необходимыми адаптациями из-за различий в доступе к медицинской помощи в условиях ограниченного финансирования, с учетом действующих клинических рекомендаций.

Надеемся, что проведение Санкт-Петербургского международного консенсуса «Белые ночи» по диагностике и лечению РМЖ станет новой ежегодной традицией на одноименном форуме, как инструмент помощи в принятии сложных клинических решений для специалистов-онкологов. До встречи на II Санкт-Петербургском международном консенсусе по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2025», который состоится со 2 по 5 июля 2025 г.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в техническом редактировании текста статьи и оформлении библиографии Абдуллаевой Ш.Р., Бондарчук Я.И., Понасенко О.И., Ульрих Д.Г.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to Abdullaeva Sh.R., Bondarchuk Y.I., Ponasenko O.I., Ulrich D.G. for assistance in technical editing of the text of the article and design of the bibliography.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Семиглазов В.Ф. — председатель панели экспертов, участие в голосовании, идея публикации, разработка концепции статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование и утверждение текста статьи;

Все авторы — члены панели экспертов, участие в голосовании, получение и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, одобрение финальной версии статьи перед публикацией.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Semiglazov V.F. chaired the expert panel, participated in the voting, provided the idea of publication, developed the concept of the article, analyzed the data, drafted the text of the article, edited and approved the text of the article.

All authors were members of the expert panel, voted, collected and analysed the data, drafted and edited the article. All authors approved the final version of the article before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldhirsch A., Wood W.C., Gelber R.D., et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007; 18(7): 1133-1144.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm271>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419412209?via%3Dihub>.
- Balic M., Thomssen C., Würstlein R., et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care.* 2019; 14 (2): 103-110.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000499931>.-URL: <https://karger.com/brc/article/14/2/103/53480/St-Gallen-Vienna-2019-A-Brief-Summary-of-the>.
- Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. 2021; 32(10): 1216-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421021049?via%3Dihub>.
- Х Петербургский международный Онкологический форум «Белые ночи 2024» 3 июля – 7 июля 2024 года. Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии».-URL: <https://forum-onco.ru/>. [10th St. Petersburg International Oncological Forum «White Nights 2024» July 3 - July 7, 2024. Autonomous non-commercial scientific and medical organization «Voprosy Onkologii».-URL: <https://forum-onco.ru/> (In Rus)].
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11): 1364-82.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.77.8738>.
- Tarantino P., Viale G., Press M.F., et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2023; 34(8): 645-59.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.008>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753423006932?via%3Dihub>.
- Boughey J.C., Rosenkranz K.M., Ballman K.V., et al. Local recurrence after breast-conserving therapy in patients with multiple ipsilateral breast cancer: results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2023; 41(17): 3184-93.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02553>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02553>.
- Smith I., Robertson J., Kilburn L., et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1443-54.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30458-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30458-7).-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520304587?via%3Dihub>.
- Balic M., Thomssen C., Gnant M., et al. St. Gallen/Vienna 2023: optimization of treatment for patients with primary breast cancer - a brief summary of the consensus discussion. *Breast Care Basel Switz.* 2023; 18(3): 213-22.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000530584>.-URL: <https://karger.com/brc/article/18/3/213/836657/St-Gallen-Vienna-2023-Optimization-of-Treatment>.

10. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4. [Clinical guidelines. Breast cancer. Rubricator of clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.]
11. Metcalfe K., Gershman S., Ghadirian P., et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014; 348: g226.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.g226>.-URL: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g226>.
12. Имянитов Е.Н., Соколенко А.П., Берлев И.В., et al. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака. Вопросы онкологии. 2017; 63(2): 190-198.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/692/503>. [Imyanitov E.N., Sokolenko A.P., Berlev I.V., et al. Presence of BRCA1 and BRCA2 in healthy women and men: DNA testing, diagnostic activities and cancer prevention. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2017; 63(2): 190-198.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/692/503>. (In Rus)].
13. Gennari A., André F., Barrios C.H., et al. Breast Cancer Pocket Guideline 2024. ESMO.-URL: <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=8&loadPdf=1>.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Breast Cancer*. Version 5. 2024.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
15. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J., et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6(5): 287-95.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.06.011>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879850016301096?via%3Dihub>.
16. Namdar Z.M., Omidifar N., Arasteh P., et al. How accurate is frozen section pathology compared to permanent pathology in detecting involved margins and lymph nodes in breast cancer? *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 261.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02365-5>.-URL: <https://wjso.biomed-central.com/articles/10.1186/s12957-021-02365-5>.
17. Kolben T., Schwarz T.M., Goess C., et al. Surgical management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Int J Surg Lond Engl*. 2015; 23(Pt A): 141-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ij-su.2015.08.084>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919115012649?via%3Dihub>.
18. Smányó V., Mészáros N., Újhelyi M., et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy*. 2019; 18(3): 411-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.02.004>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1538472118307529?via%3Dihub>.
19. Liu J., Mao K., Jiang S., et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 24848-59.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6664>.-URL: <https://www.oncotarget.com/article/6664/text/>.
20. Mamounas E., Bandos H., White J., et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. 2023.-URL: https://scholarlyworks.beaumont.org/radiation_oncology_confabstract/174/.
21. de Boniface J., Filtenborg Tvedskov T., Rydén L., et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med*. 2024; 390(13): 1163-75.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313487>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2313487>.
22. Vaidya J.S., Bulsara M., Saunders C., et al. Effect of delayed targeted intraoperative radiotherapy vs whole-breast radiotherapy on local recurrence and survival. *JAMA Oncol*. 2020; 6(7): e200249.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0249>.-URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763397>.
23. Orecchia R., Veronesi U., Maisonneuve P., et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 597-608.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00080-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00080-2).-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204521000802?via%3Dihub>.
24. Loibl S., Mano M., Untch M., et al. Abstract GS03-12: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final DFS and updated OS analysis. *Cancer Res*. 2024; 84(9 Supplement): GS03-12-GS03-12.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-GS03-12>.-URL: https://aacrjournals.org/cancerres/article/84/9_Supplement/GS03-12/743582/Abstract-GS03-12-Phase-III-study-of-adjuvant-ado.
25. Doucet L., Moreau-Bachelard C., Gourmelon C., et al. Long-term outcomes of patients with HER2+ breast cancer with small-size residual disease (\leq ypT1) in the absence of pathological response after trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy and without adjuvant T-DM1: A mo-nocentric retrospective study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15 suppl): 589-589.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.589.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.589.
26. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I., et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016; 375(3): 209-19.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604700>.
27. Gnant M., Fitzal F., Rinnerthaler G., et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(5): 395-405.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104162>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104162>.
28. Rastogi P., O'Shaughnessy J., Martin M., et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarche overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(9): 987-993.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01994>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01994>.
29. Yilmaz C., Cavdar D.K. Biomarker discordances and alterations observed in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: causes, frequencies, and clinical significances. *Curr Oncol*. 2022; 29(12): 9695-710.-DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29120761>.-URL: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/12/761>.
30. Geyer C.E., Garber J.E., Gelber R.D., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and

- high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022; 33(12): 1250-68.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422041655?via%3Dihub>.
31. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A., et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015; 372(10): 923-32.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>.
 32. Partridge A.H., Niman S.M., Ruggeri M., et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(18): 1645-56.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413204>.
 33. Evans D.G., Woodward E.R., Bajalica-Lagercrantz S., et al. Germline TP53 testing in breast cancers: why, when and how? *Cancers*. 2020; 12(12): 3762.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12123762>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/12/3762>.
 34. Lambertini M., Arecco L., Woodard T.L., et al. Advances in the management of menopausal symptoms, fertility preservation, and bone health for women with breast cancer on endocrine therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2023; 43: e390442.-DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_390442.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_390442.
 35. Sonke G., van Ommen A., Wortelboer N., et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol*. 2023; 41(17 suppl): LBA1000-LBA1000. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.
 36. Lu Y.S., Mahidin E.I.B.M., Azim H., et al. Final results of RIGHT choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024; 42(23): 2812-21.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00144>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00144>.
 37. Valenza C., Trapani D., Gandini S., et al. Platinum-based chemotherapy and PARP inhibitors for patients with a germline BRCA pathogenic variant and advanced breast cancer (LATER-BC): retrospective multicentric analysis of post-progression treatments. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1990. 2023; 190: 112944.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.112944>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804923002964?via%3Dihub>.
 38. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E., et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024; 76: 103756.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977624000870?via%3Dihub>.
 39. Modi S., Jacot W., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(1): 9-20.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>.
 40. Coleman R., Hadji P., Body J.J., et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020; 31(12): 1650-63.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420399956?via%3Dihub>.
 41. Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., et al. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023 (13); #3s2: 45-58.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-45-58>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-39.pdf>. [Bagrova S.G., Basin E.M., Borzov K.A., et al. Prevention and treatment of bone tissue in malignant neoplasms. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant Tumours*. 2023 (13); #3s2: 45-58.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-45-58>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-39.pdf>. (In Rus)].
 42. Fehm T., Beck V., Banys M., et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(3): 605-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.11.029>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825808009761?via%3Dihub>.
 43. Yarom N., Shapiro C.L., Peterson D.E., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019; 37(25): 2270-90.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01186>.

Поступила в редакцию / Received / 29.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.11.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN: 3874-9539.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN: 2448-7506.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-код: 9773-3759.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, SPIN: 2483-6309.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN: 5760-5463.

Светлана Геннадьевна Багрова / Svetlana G. Bagrova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2981-7666>, SPIN: 3642-5948.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, SPIN: 2787-5414.

Елена Михайловна Бит-Сава / Elena M. Bit-Sava / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>, SPIN: 5829-5573.

Алла Александровна Божок / Alla A. Bozhok / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>, SPIN: 2933-7886.

Любовь Юрьевна Владимирова / Lubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-5044>, SPIN: 4857-6202.

Айкуи Карапетовна Гекчян-Кждрян / Haykuhi K. Gekchyan-Kzhdryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3205-180X>.

Вера Андреевна Горбунова / Vera A. Gorbunova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2550>, SPIN: 4439-2183.

Наталья Владимировна Деньгина / Natalia V. Dengina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>.

Людмила Григорьевна Жукова / Ludmila G. Zhukova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, SPIN: 2177-6476.

Азиз Дильшодович Закирходжаев / Aziz D. Zikiryakhodjaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>, SPIN: 8421-0364.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN: 1909-7323.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>, SPIN: 2297-4122.

Ирина Альбертовна Королева / Irina A. Koroleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, SPIN: 6733-5815.

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaibergenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>.

Алексей Георгиевич Манихас / Alexey G. Manikhas / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9616-6635>, SPIN: 7919-6523.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN: 7346-0687.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN: 9932-6170.

Руслан Маликович Палтуев / Ruslan M. Paltuev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>, SPIN: 9963-3032.

Анастасия Анатольевна Пароконная / Anastasiia A. Parokonnaia / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, SPIN: 5441-2747.

Сергей Михайлович Портной / Sergey M. Portnoj / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8965-5040>.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>, SPIN: 4569-9756.

Валерий Витальевич Родионов / Valerii V. Rodionov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>, SPIN: 2716-7193.

Никита Александрович Савелов / Nikita A. Savelov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-2240>.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN: 6786-9577.

Калдыгуль Кабаковна Смагулова / Kaldygul K. Smagulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>, SPIN: 3972-5214.

Марина Борисовна Стенина / Marina B. Stenina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, SPIN: 4722-1219.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Эльдар Эскендерович Топузov / Eldar E. Topuzov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>, SPIN: 1065-4191.

Оксана Петровна Трофимова / Oxana P. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>, SPIN: 5487-3360.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, SPIN: 2809-7737.

Ольга Сергеевна Ходорович / Olga S. Khodorovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6014-4597>, SPIN: 8907-1850.

Юлиана Сергеевна Шатова / Yuliana S. Shatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1748-9186>, SPIN: 8503-3573.





© Н.Н. Семёнов^{1,2}, М.Ю. Федянин^{3,4,5}, Л.Г. Жукова¹, И.Е. Хатков^{1,6},
Д.Л. Строяковский⁷, И.А. Покатаев⁸

Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования: опыт онкологической службы Москвы

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁸Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Nikolay N. Semenov^{1,2}, Mikhail Yu. Fedyanin^{3,4,5}, Ludmila G. Zhukova¹, Igor E. Khatkov^{1,6},
Daniil L. Stroyakovskiy⁷, Ilya A. Pokataev⁸

Evaluation of the Efficacy of Second-Line Therapy for Metastatic Gastric Cancer in Real Clinical Practice - the Results of a Multicenter Retrospective Study: Experience of Moscow Oncology Service

¹Moscow Clinical Scientific Center named after Loginov, HDM, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³City Budgetary Hospital MMCC Kommunarka, HDM, Moscow, the Russian Federation

⁴National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, the Russian Federation

⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, the Russian Federation

⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, the Russian Federation

⁷City Clinical Oncological Hospital №62, HDM, Moscow, the Russian Federation

⁸City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, HDM, Moscow, the Russian Federation
партамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Введение. В настоящее время во II линии лечения метастатического рака желудка используются различные комбинации лекарственных препаратов.

Цель. Сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОБ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших различные варианты терапии во II линии лечения.

Материалы и методы. Из регистра Москвы выделено 384 пациента с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Сформированы 3 группы: получавшие терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ) (n = 93), хи-

Introduction. Different combinations of drugs are currently used in the second line treatment of metastatic gastric cancer.

Aim. To compare progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with metastatic gastric cancer who received various therapy options in the second line of treatment.

Materials and Methods. 384 patients with morphologically confirmed metastatic gastric cancer who had progressed after first-line treatment were selected from the Moscow registry. Three groups were formed: those receiving immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy (n = 93), chemotherapy (chemo) (n = 82) and chemotherapy + ramucirumab (chemo + ramu)

миотерапию (х/т) (n = 82) и химиотерапию + рамудирумаб (х/т + раму) (n = 208). Лечение проводилось с 2018 по 2023 гг. Медиана времени наблюдения составила 35,8 мес.

Результаты. В общей группе отмечено преимущество по ВБП у больных, получавших ИКТ и х/т + раму (4,3 мес. и 5,1 мес. соответственно), по сравнению с группой х/т (4,0 мес., p = 0,019 и 0,056 соответственно). ОВ во всех трех группах не различалась (ИКТ — 8,5 мес., х/т — 10,1 мес., х/т + раму — 10,7 мес., p = 0,4 и 0,43, в сравнении с группой х/т). Уровень CPS не влиял на эффективности в группе ИКТ (ВБП при CPS 0-9 — 3,9 мес. при CPS ≥ 10 — 4,2 мес., p = 0,61; ОВ 6,6 мес. и 6,9 мес. соответственно, p = 0,875). При наличии MSI (n = 27) в группе ИКТ в сравнении с MSS ВБП была 11,1 мес. против 3,9 мес., p = 0,068, ОВ — 14,2 мес. против 5,4 мес., p = 0,162. При сравнении с больными с MSI, получавших х/т + раму (n = 14) эти различия нивелировались (ВБП — 11,1 мес. и 3,8 мес., p = 0,13, ОВ — 14,2 мес. и 16,0 мес., p = 0,75). В группах х/т + раму использование двух цитостатиков в сравнении с монотерапией улучшало ВБП, но не ОВ (ВБП — 5,8 мес. и 4,0 мес., p = 0,009, ОВ — 10,8 и 10,1 мес., p = 0,79). При проведении псевдорандомизации отмечено сохранение результатов, полученных в общей группе.

Выводы. Дублетные комбинации, добавление рамудирумаба или использование ИКТ не продемонстрировали улучшение результатов в сравнении с монокимиотерапией.

Ключевые слова: рак желудка; химиотерапия; рамудирумаб; ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике — результаты многоцентрового ретроспективного исследования Опыт онкологической службы Москвы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(6): 1189-1198.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198

✉ Контакты: Семёнов Николай Николаевич, niksemenov1969@yandex.ru

Введение

Обоснованность применения второй и последующих линий лекарственного лечения метастатического рака желудка долгое время была предметом дискуссий. Накоплено достаточное число пациентов, получавших лечение в онкологических ЛПУ Москвы, чтобы оценить эффективность различных вариантов лекарственного лечения (монокимиотерапия, двойные комбинации, химиотерапия + рамудирумаб, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек) во II линии лечения метастатического рака желудка. Цели исследования: сравнить выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) у пациентов метастатическим раком желудка, получавших различные варианты лечения (иммунотерапию, химиотерапию или химиотерапию в комбинации с рамудирумабом).

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с метастатическим или местно-распространенным раком желудка, у которых

(n = 208). Treatment was carried out from 2018 to 2023. The median follow-up was 35.8 months.

Results. In the general group, there was an advantage in PFS in patients receiving ICT and chemo + ramu (4.3 months and 5.1 months, respectively) compared to the chemo group (4.0 months, p = 0.019 and 0.056, respectively). OS did not differ in any of the three groups (ICI — 8.5 months, chemo — 10.1 months, chemo + ramu — 10.7 months, p = 0.4 and 0.43 months, respectively, compared to the chemo group). The level of CPS did not affect efficacy in the ICI arm (PFS for CPS 0-9 — 3.9 months, for CPS ≥ 10 — 4.2 months, p = 0.61; OS — 6.6 months and 6.9 months, respectively, p = 0.875). In the presence of MSI (n = 27) in the ICI group, PFS was 11.1 months vs. 3.9 months, p = 0.068, OS — 14.2 months vs. 5.4 months, p = 0.162, compared to MSS. When compared to patients with MSI who received chemo + ramu (n = 14), these differences were equalised (PFS — 11.1 months vs. 3.8 months, p = 0.13, OS — 14.2 months vs. 16.0 months, p = 0.75). In the chemo + ramu groups, the use of two cytostatic drugs improved PFS but not OS compared to monotherapy (PFS 5.8 and 4.0 months, p = 0.009, OS — 10.8 and 10.1 months, p = 0.79). Propensity score matching showed the same results in the general group.

Conclusion. Doublet combinations, the addition of ramucirumab or the use of ICT did not improve outcomes compared to monotherapy.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; ramucirumab; immune checkpoint inhibitors

For Citation: Nikolay N. Semenov, Mikhail Yu. Fedyanin, Ludmila G. Zhukova, Igor E. Khatkov, Daniil L. Stroyakovskiy, Ilya A. Pokataev. Evaluation of the efficacy of second-line therapy for metastatic gastric cancer in real clinical practice - the results of a multicenter retrospective study: experience of Moscow oncology service. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(6): 1189-1198. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1189-1198

зафиксировано прогрессирование на фоне I линии терапии.

2. Общее состояние по ECOG 0-2.

3. Наличие доступной информации по характеристикам пациента и заболевания и данных по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

4. У пациентов, которым назначалась иммунотерапия, наличие доступных данных по оценке экспрессии PDL в опухоли в соответствии с CPS и статуса MSI.

Статистический анализ. Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics версия 26. Непараметрические данные анализировались с использованием теста χ^2 или критерия Фишера в зависимости от количества наблюдений. Выживаемость без прогрессирования (ВБП, ТТР) и общая выживаемость (ОВ, OS) рассчитывались методом Каплана – Майера. Различия оценивались log-rank-тестом. Для медианы выживаемости указывалось отношение рисков (ОР, RR) и 95 % доверительный интервал (ДИ, CI).

Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Отношение рисков прогрессирования и смерти рассчитывалось с помощью регрессии Кокса.

Время без прогрессирования исчислялось как время от начала II линии до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, а ОВ — до даты смерти от любой причины или последнего наблюдения.

С учетом недостаточной сбалансированности групп больных по начальным характеристикам был проведен регрессионный анализ. Для формирования сбалансированного когорта использовался метод псевдорандомизации (англ. propensity score matching). При проведении однофакторного, и, затем, по его результатам, многофакторного анализа (без учёта проводимого лечения) были выделены значимые прогностические характеристики. С учетом этих факторов был оценен относительный риск летального исхода. Пациенты в каждой группе (иммунотерапии, химиотерапии

и химиотерапии + рамуцирумаб) были подобраны в отношении 1:1:1, основываясь на оценке риска летального исхода с шагом 0,1.

Характеристика пациентов. Из регистра выделено 384 пациента с морфологически подтвержденным метастатическим раком желудка, у которых было зафиксировано прогрессирование на фоне проведения I линии лечения. Все пациенты наблюдались в онкологических ЛПУ Москвы.

В исследование включались пациенты с метастазами морфологически подтвержденного рака желудка и кардио-эзофагеального перехода (КЭП), получавшие II линию лечения с 2018 по 2023 гг. Медиана времени наблюдения составила 35,8 мес. (15,4–78,9 мес.). Подробнее характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Характеристика | Иммунотерапия (n = 93) | Химиотерапия (n = 82) | Химиотерапия + рамуцирумаб (n = 208) | p |
|--|---------------------------|--------------------------|--|----------------------------|
| Пол: мужской | 50 (54,8 %) | 45 (57,3 %) | 115 (57,2 %) | Нз. |
| Возраст, лет (диапазон) | 65,9 (34,1-85) | 64,2 (38,3-87) | 63,4 (28,1-85,1) | Нз. |
| Общее состояние по ECOG | | | | |
| 0 | 6 (6,5 %) | 2 (2,4 %) | 16 (7,7 %) | Нз. |
| 1 | 78 (89,4 %) | 70 (84,1 %) | 170 (82,2 %) | Нз. |
| 2 | 9 (9,7 %) | 5 (6,1 %) | 17 (8,2 %) | Нз. |
| Неизвестно | 0 | 5 (6,1 %) | 4 (2,4 %) | Нз. |
| Первичная опухоль | | | | |
| Желудок | 75 (82,8 %) | 66 (76,8 %) | 164 (76,4 %) | Нз. |
| Синхронные метастазы | 58 (62,4 %) | 61 (74,4 %) | 159 (80,8 %) | Нз. |
| Локализация метастазов | | | | |
| Печень | 26 (27,9 %) | 29 (35,4 %) | 60 (28,8 %) | Нз. |
| Брюшина | 30 (32,6 %) | 32 (39 %) | 96 (45,2 %) | Нз. |
| Печень + Брюшина | 6 (6,5 %) | 5 (5,4 %) | 11 (5,3 %) | Нз. |
| Другое | 31 (33,7 %) | 16 (19,3 %) | 41 (20,7 %) | Нз. |
| Число органов с метастазами (+ первичная опухоль) | | | | |
| 1 | 34 (36,6 %) | 19 (23,2 %) | 45 (21,2 %) | Нз. |
| 2 | 46 (50,5 %) | 52 (62,2 %) | 127 (61,5 %) | Нз. |
| ≥ 3 | 13 (14,0 %) | 11 (13,4 %) | 36 (17,3 %) | Нз. |
| Аденокарцинома | 86 (85,2 %) | 67 (84 %) | 162 (78,5 %) | Нз. |
| CPS | | | | |
| < 0-9 | 28 (30,1 %) | 30 (35,2 %) | 120 (58,2 %) | < 0,0001 < 0,0001 < 0,0001 |
| ≥ 10 | 40 (43,0 %) | 12 (14,6 %) | 28 (13,0 %) | |
| Неизв. | 25 (26,9 %) | 40 (48,8 %) | 60 (28,8 %) | |
| MSI/dMMR | 27 (45 %) | 7 (14,8 %) | 7 (5,7 %) | < 0,0001 |
| Неизвестно | 29 (31,5 %) | 44 (53,7 %) | 74 (35,6 %) | |
| HER2/неу: | | | | |
| Положительный | 4 (6 %) | 1 (3 %) | 21 (14,2 %) | Нз. |
| Неизвестно | 19 (19,4 %) | 34 (31,7 %) | 37 (12,5 %) | |
| ВБП 1 линии | 5,7 мес. | 5,6 мес. | 6,6 мес. | 0,71 |
| Режимы лечения I линии | | | | |
| FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI | 49 (52,7 %) | 43 (53,6 %) | 136 (67 %) | Нз. < 0,0001 |
| FLOT/FOLFIRINOX/DCF | 25 (24 %) | 23 (28,0 %) | 61 (32 %) | |
| Другое | 23 (22,6 %) | 13 (15,9 %) | 5 (2,4 %) | |
| ИКТ | 0 | 3 (3,7 %) | 10 (5,4 %) | 0,04 |
| Трастузумаб | 2 (2,6 %) | 0 | 18 (8,6 %) | 0,02 |
| Анти-VEGF | 11 (11,8 %) | 8 (9,8 %) | 4 (1,9 %) | < 0,0001 |
| Получали 3 и более линии | 21 (22,6 %) | 47 (57,3 %) | 93 (44,7 %) | < 0,0001 < 0,0001 < 0,0001 |
| Анти-VEGF | 14 (66,7 %) | 22 (26,7 %) | 24 (11,3 %) | |
| ИКТ | 1 (1,1 %) | 55 (66,7 %) | 118 (56,5 %) | |
| Трастузумаб | 4 (4,2 %) | 0 | 7 (3,5 %) | |

Примечание: Нз. — не значимо.

Table 1. Patient's characteristics

| Characteristics | Immunotherapy (n = 93) | Chemotherapy (n = 82) | Chemotherapy + ramucirumab (n = 208) | p |
|---|---------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| Sex: male | 50 (54.8 %) | 45 (57.3 %) | 115 (57.2 %) | NS |
| Age, y. (range) | 65.9 (34.1-85) | 64.2 (38.3-87) | 63.4 (28.1-85.1) | NS |
| ECOG status: | | | | |
| 0 | 6 (6.5 %) | 2 (2.4 %) | 16 (7.7 %) | NS |
| 1 | 78 (89.4 %) | 70 (84.1 %) | 170 (82.2 %) | NS |
| 2 | 9 (9.7 %) | 5 (6.1 %) | 17 (8.2 %) | NS |
| Unknown | 0 | 5 (6.1 %) | 4 (2.4 %) | NS |
| Primaty tumor - gastric cancer | 75 (82.8 %) | 66 (76.8 %) | 164 (76.4 %) | NS |
| Synchronous mets | 58 (62.4 %) | 61 (74.4 %) | 159 (80.8 %) | NS |
| Metastatic sites | | | | |
| Liver | 26 (27.9 %) | 29 (35.4 %) | 60 (28.8 %) | NS |
| Peritoneum | 30 (32.6 %) | 32 (39 %) | 96 (45.2 %) | NS |
| Liver + Peritoneum | 6 (6.5 %) | 5 (5.4 %) | 11 (5.3 %) | NS |
| Other | 31 (33.7 %) | 16 (19.3 %) | 41 (20.7 %) | NS |
| Number of metastatic sites (including primary) | | | | |
| 1 | 34 (36.6 %) | 19 (23.2 %) | 45 (21.2 %) | NS |
| 2 | 46 (50.5 %) | 52 (62.2 %) | 127 (61.5 %) | NS |
| ≥ 3 | 13 (14.0 %) | 11 (13.4 %) | 36 (17.3 %) | NS |
| Adenocarcinoma | 86 (85.2 %) | 67 (84 %) | 162 (78.5 %) | NS |
| CPS | | | | |
| < 0-9 | 28 (30.1 %) | 30 (35.2 %) | 120 (58.2 %) | < 0.0001< 0.0001< 0.0001 |
| ≥ 10 | 40 (43.0 %) | 12 (14.6 %) | 28 (13.0 %) | |
| Unknown | 25 (26.9 %) | 40 (48.8 %) | 60 (28.8 %) | |
| MSI/dMMR | | | | |
| Unknown | 27 (45 %) | 7 (14.8 %) | 7 (5.7 %) | < 0.0001 |
| | 29 (31.5 %) | 44 (53.7 %) | 74 (35.6 %) | |
| HER2/neu | | | | |
| Positive | 4 (6 %) | 1 (3 %) | 21 (14.2 %) | NS |
| Unknown | 19 (19.4 %) | 34 (31.7 %) | 37 (12.5 %) | |
| TTP at 1 st line | 5.7 мес. | 5.6 мес. | 6.6 мес. | 0.71 |
| 1 st line schedule: | | | | |
| FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI | 49 (52.7 %) | 43 (53.6 %) | 136 (67%) | NS < 0.0001 |
| FLOT/FOLFIRINOX/DCF | 25 (24 %) | 23 (28.0 %) | 61 (32 %) | |
| Other | 23 (22.6 %) | 13 (15.9 %) | 5 (2.4 %) | |
| ICI | 0 | 3 (3.7 %) | 10 (5.4 %) | 0.04 |
| Trastuzumab | 2 (2.6 %) | 0 | 18 (8.6 %) | 0.02 |
| Anti-VEGF | 11 (11.8 %) | 8 (9.8 %) | 4 (1.9 %) | < 0.0001 |
| Received 3+ therapy lines | 21 (22.6 %) | 47 (57.3 %) | 93 (44.7 %) | < 0.0001< 0.0001< 0.0001 |
| Anti-VEGF | 14 (66.7 %) | 22 (26.7 %) | 24 (11.3 %) | |
| ICI | 1 (1.1 %) | 55 (66.7 %) | 118 (56.5 %) | |
| Trastuzumab | 4 (4.2 %) | 0 | 7 (3.5 %) | |

NS — not significant.

Пембролизумаб получали 55, ниволумаб — 38 пациентов, 85 пациентов получали только ИКТ, 8 — в сочетании с химиотерапией.

Режимы химиотерапии в группах «химиотерапия» и «химиотерапия + рамуцирумаб» включали в себя иринотекан-содержащие режимы (56,1 % и 52,4 % соответственно), таксан-содержащие режимы (22 % и 47,6 % соответственно) и другие (CAPOX/FOLFOX в группе химиотерапии) — 20,7 %.

Оценивая основные характеристики в исследуемых группах, можно отметить, что они были хорошо сбалансированы по клиническим критериям, но слабо по ИГХ, генетическим исследованиям, анамнестически и дальнейшему лечению.

Очевидно, что пациенты с высоким CPS и MSI опухолями концентрировались в группе, получавших ИКТ.

В группе пациентов, получавших ИКТ, в I линии чаще применялась монотерапия капецитабином, таксанами, иринотеканом, а также анти-VEGF препараты (бевацизумаб и рамуцирумаб). После прогрессирования на II линии очевидно, что пациенты в группе ИКТ значительно реже получали дальнейшее лечение, а те, кому оно проводилось, в большинстве своем получали рамуцирумаб, а в группах химиотерапии + рамуцирумаб — ИКТ.

Суммируя эти данные, складывается впечатление, что иммунотерапию во II линии назначали ослабленным пациентам (значимо большее число получали монотерапию в I линии, значительно меньшее число после прогрессирования могли продолжать лечение), однако оценка общего состояния по ECOG в группах не различалась.

Таблица 2. Результаты применения ИКТ, химиотерапии ± рамуцирумаб во II линии лечения метастатического рака желудка

| Группа | n | Медиана ВВП, мес | p | Медиана ОВ, мес. | p |
|----------------------------|-----|------------------|---|------------------|--|
| Химиотерапия | 82 | 4,0 | Реф. | 10,1 мес. | Реф |
| ИКТ | 93 | 4,3 | 0,019 (ОР 0,67 95 % ДИ 0,49-0,94) | 8,5 мес. | 0,4 (ОР 0,87 95 % ДИ 0,62-1,21) |
| Химиотерапия + рамуцирумаб | 208 | 5,1 | 0,056 (ОР 1,3 95 % ДИ 0,99-1,7) | 10,7 мес. | 0,43 (ОР 1,12 95 % ДИ 0,85-1,48) |

Примечание: Реф. — референсная категория, ОР — отношение рисков.

Table 2. Results of the use of ICI, chemotherapy ± ramucirumab in the second-line treatment of metastatic gastric cancer

| Group | n | Median TTP, mo | p | Median OS, mo | p |
|----------------------------|-----|----------------|---|---------------|--|
| Chemotherapy | 82 | 4.0 | Ref | 10.1 | Ref |
| ICI | 93 | 4.3 | 0.019 (HR 0.67 95 % CI 0.49-0.94) | 8.5 | 0.4 (HR 0.87 95 % CI 0.62-1.21) |
| Chemotherapy + Ramucirumab | 208 | 5.1 | 0.056 (HR 1.3 95 % CI 0.99-1.7) | 10.7 | 0.43 (HR 1.12 95 % CI 0.85-1.48) |

Ref — reference category, HR — hazard ratio.

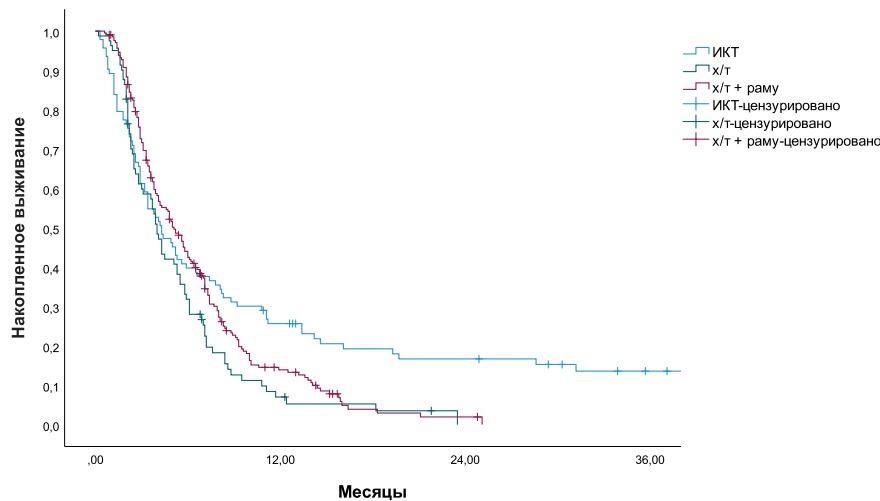


Рис. 1. ВВП в группах ИКТ, х/т и х/т + раму
Fig. 1. PFS in ICI, chemo and chemo + ramu

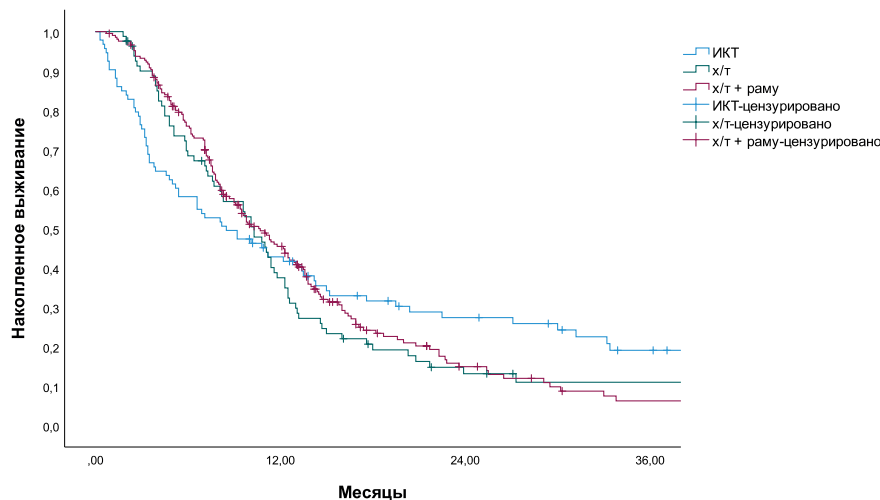


Рис. 2. ОВ в группах ИКТ, х/т и х/т + раму
Fig. 2. OS in ICI, chemo and chemo + ramu

Результаты

Общая группа. При оценке отдаленных результатов в общей группе были получены следующие результаты (табл. 2).

При оценке отдаленных результатов оказалось, что в отношении ВВП применение ИКТ и химиотерапии с рамуцирумабом имело преимущество в сравнении с пациентами, получавшими только химиотерапию. Однако при оценке ОВ все три тактики лекарственной терапии не различались (в т. ч. и то, что добавление рамуцирумаба не было эффективнее только химиотерапии). Более наглядно результаты по ВВП и ОВ продемонстрированы на рис. 1 и 2.

В то же время при оценке 2-летней выживаемости отмечается явное преимущество при использовании ИКТ (28 % против 13 % и 15 % соответственно, ОР — 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,96, $p = 0,025$).

Для оценки предсказательной значимости уровня CPS нами была изучена эффективность ИКТ в зависимости от его значения (табл. 3).

Как видно из полученных результатов, эффективность ингибиторов PD-L1 не зависела от уровня CPS.

При оценке эффекта от добавления химиотерапии к ИКТ (8 пациентов), была показана некоторая тенденция к увеличению выживаемости (13,1 мес. против 8,2 мес., $p = 0,72$), но, с учетом слишком малого числа наблюдений группы комбинации ИКТ и химиотерапии, определенные выводы сделать невозможно.

Поскольку использование ИКТ рекомендовано у пациентов с MSI опухолями, мы оценили и эту группу пациентов. В самом деле, пациенты с MSI/dMMR ($n = 27$) на фоне терапии ИКТ имели лучшие отдаленные результаты, по сравнению с MSS ($n = 37$) (ВВП — 11,1 мес. против 3,9 мес., $p = 0,068$, ОР — 1,4, 95 % ДИ 0,82–2,57); ОВ — 14,2 мес. против 5,4 мес. (ОР — 1,3, 95 % ДИ 0,72–2,36, $p = 0,162$).

При сравнении эффективности применения ИКТ и химиотерапии + рамуцирумаб у пациентов с MSI/dMMR отмечено преимущество по ВВП в группе пациентов, получавших ИКТ

Таблица 3. Эффективность ИКТ в зависимости от уровня CPS во II линии лечения метастатического рака желудка

| Уровень CPS | ВВП, мес. | p | ОВ, мес. | p |
|---------------|-----------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| 0-9 (n = 28) | 3,9 | 0,61 (ОР 0,87 95 % ДИ 0,51-1,5) | 6,6 | 0,875 (ОР 0,88 95 % ДИ 0,6-1,8) |
| ≥ 10 (n = 40) | 4,2 | | 6,9 | |

Table 3. Efficacy of ICI according to CPS level in second-line treatment of metastatic gastric cancer

| CPS level | TTP, mo | p | OS, mo | p |
|---------------|---------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 0-9 (n = 28) | 3.9 | 0.61 (HR 0.87 95 % CI 0.51-1.5) | 6.6 | 0.875 (OR 0.88 95 % CI 0.6-1.8) |
| ≥ 10 (n = 40) | 4.2 | | 6.9 | |

Таблица 4. Эффективность дублетных комбинаций цитостатиков в сравнении с монотерапией

| Группа | Подгруппа | n | ВВП | p | ОВ | p |
|----------------------------|-------------|-----|----------|-------|-----------|-------|
| Химиотерапия | Монотерапия | 28 | 2,8 мес. | 0,213 | 10,1 мес. | 0,772 |
| | Комбинация | 53 | 4,3 мес. | | 10,3 мес. | |
| Химиотерапия + рамуцирумаб | Монотерапия | 143 | 4,3 мес. | 0,002 | 10,1 мес. | 0,863 |
| | Комбинация | 65 | 7,1 мес. | | 11,3 мес. | |
| Все | Монотерапия | 171 | 4,0 мес. | 0,009 | 10,1 мес. | 0,787 |
| | Комбинация | 118 | 5,8 мес. | | 10,8 мес. | |

Table 4. Efficacy of cytostatic doublet combinations compared with monotherapy

| Group | Subgroup | n | TTP | p | OS | p |
|----------------------------|-------------|-----|--------|-------|---------|-------|
| Chemotherapy | Monotherapy | 28 | 2.8 mo | 0.213 | 10.1 mo | 0.772 |
| | Combination | 53 | 4.3 mo | | 10.3 mo | |
| Chemotherapy + Ramucirumab | Monotherapy | 143 | 4.3 mo | 0.002 | 10.1 mo | 0.863 |
| | Combination | 65 | 7.1 mo | | 11.3 mo | |
| All | Monotherapy | 171 | 4.0 mo | 0.009 | 10.1 mo | 0.787 |
| | Combination | 118 | 5.8 mo | | 10.8 mo | |

(11,1 мес. против 3,8 мес., ОР — 0,57, 95 % ДИ 0,27–1,19, $p = 0,13$). При анализе ОВ различий не было получено, но в дальнейшем 69,2 % пациентов в группе химиотерапии + рамуцирумаб получали ИКТ.

С учетом того, что улучшения результатов при добавлении рамуцирумаба или использования ИКТ в сравнении с использованием традиционных цитостатиков продемонстрировать не удалось, также было оценено влияние комбинации цитостатиков по сравнению с монотерапией в группах химиотерапия + рамуцирумаб (табл. 4). Было продемонстрировано некоторое преимущество по ВБП, но никакого в отношении ОВ (табл. 4).

Предполагая, что эффект ИКТ при лечении просто не успевал реализоваться, и высокий уровень CPS или наличие MSI могли быть связаны со скоростью наступления эффекта, мы оценили результаты первого контрольного КТ после начала лечения (медиана времени оценки после начала лечения составила 2,6 мес.) (табл. 5, приложение online).

Было показано, что уровень CPS или наличие MSI опухоли не были ассоциированы со скоростью и возможностью наступления эффекта (прогрессирование при первом контроле отмечено у 45–59 % больных, вне зависимости от наличия MSI и при любом уровне CPS). Можно отметить, что практически у половины пациентов при проведении лечения ИКТ или химиотерапии отмечалось прогрессирование заболевания, в то время как при добавлении рамуцирумаба частота регистрации прогрессирования болезни при первом контроле уменьшалась до 30 %.

В то же время 8 пациентов, которым терапия ИКТ была дополнена химиотерапией, демонстрируют значимое снижение частоты прогрессирования при первом контроле.

Псевдорандомизация. В связи с несбалансированностью характеристик пациентов в группах, был проведен однофакторный анализ для выделения параметров, значимо влияющих на общую выживаемость.

В результате было определено положительное значимое влияние на общую выживаемость наличия MSI (ОР — 1,103, 95 % ДИ 1,035–1,174, $p = 0,002$), уровня $CPS \geq 10$ (ОР — 1,072, 95 % ДИ 1,005–1,143, $p = 0,036$), и отрицательное — при наличии метастазов в печени (ОР — 1,944, 95 % ДИ 1,116–3,386, $p = 0,019$), метастазов в брюшину (ОР — 1,745, 95 % ДИ 1,052–2,893, $p = 0,031$) и большего числа зон метастазирования (ОР — 1,595, 95 % ДИ 1,074–2,369, $p = 0,021$).

При многофакторном анализе свое значение сохранили наличие MSI (ОР — 1,104, 95 % ДИ

1,034–1,179, $p = 0,003$), наличие метастазов в печени (ОР — 3,401, 95 % ДИ 1,817–6,363, $p < 0,001$) и метастазы в брюшину (ОР — 2,859, 95 % ДИ 1,609–5,078, $p < 0,001$).

В соответствии с полученными результатами, для более равномерного распределения пациентов по группам и более достоверного определения эффективности применяемых лекарств, была выполнена псевдорандомизация (табл. 6, приложение online).

В целом после проведения псевдорандомизации удалось получить сбалансированные по основным характеристикам группы, за исключением накопления пациентов с опухолями $CPS \geq 1$ и $CPS \geq 10$ в группе, получавшей иммунотерапию, по понятным причинам. Также проведение псевдорандомизации не помогло сбалансировать группы пациентов по частоте проведения и характеру лечения после прогрессирования.

При оценке ВБП и ОВ не отмечено различий во всех исследованных группах, а преимущество ИКТ в 2-летней ОВ, продемонстрированное в общей группе, после проведения псевдорандомизации было утрачено. (табл. 7, приложение online).

Обсуждение

К окончанию 2010-х гг. были созданы прогностические шкалы, которые пытались выделить группы пациентов, потенциально выигрывающих от использования цитостатиков во II линии [1, 2]. Ожидается, это оказались пациенты с общим состоянием по ECOG 0-1, уровнем гемоглобина > 10 г/л и длительным (> 6 мес.) периодом выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне I линии лечения.

В рандомизированных исследованиях было показано улучшение отдаленных результатов при монотерапии иринотеканом [3] и доцетакселом [4], позволившие увеличить показатели общей выживаемости с 2–3 мес. до 4–5 мес., по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией. Позднее Hironaka (2013) [5] показал равную эффективность иринотекана и паклитаксела в еженедельном режиме.

Таким образом, при прогрессировании после режимов, содержащих препараты платины и фторпиримидины, свое применение нашли таксаны (более активно используется еженедельный паклитаксел) и иринотекан.

Результаты нашего анализа показывают, что ОВ у пациентов, получавших монокимиотерапию (более 10 мес.), явно превышала результаты, продемонстрированные в рандомизированных исследованиях.

В то же время не удалось показать улучшения результатов при интенсификации химиотерапии

(использовании 2 цитостатиков) в сравнении с монотерапией.

Добавление к химиотерапии анти-VEGF препарата рамуцирумаба во II и последующих линиях у пациентов с метастатическим раком желудка увеличило общую выживаемость до 9,6 мес., по сравнению с 7,4 мес. на фоне химиотерапии (ОР — 0,807, 95 % ДИ 0,678–0,962; $p = 0,017$, исследование RAINBOW [7]).

Эффективность применения рамуцирумаба была подтверждена и в ретроспективных исследованиях [9–12], в т. ч. проведенных в Российской Федерации [13].

По результатам нашего анализа, эффективность использования рамуцирумаба в сочетании с химиотерапией (ОВ — 11 мес.), несколько превышает результаты более раннего исследования в РФ [13] (ОВ — 9,2 мес. и 10,3 мес., в зависимости от режима химиотерапии), и очевидно лучше, чем в проведенных ранее рандомизированных исследованиях (6,8–9,6 мес.), включавших сопоставимое число пациентов.

Мы связываем отсутствие улучшения общей выживаемости при добавлении рамуцирумаба за счет высокой эффективности в группе, получавшей только химиотерапию.

Другой альтернативой стала возможность активации иммунного ответа организма с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ). В 2018 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-061 [17], в котором оценена эффективность пембролизумаба в сравнении с еженедельным паклитакселом во II линии лечения, после химиотерапии с препаратами платины и фторпиримидинами. В оценку были включены пациенты с опухолями, имеющими экспрессию PD-L1 с $CPS > 1$ (196 из них получили пембролизумаб, и 199 — еженедельный паклитаксел). В результате преимущества в отношении ОВ получено не было (9,1 мес. и 8,3 мес., $p = 0,0421$, односторонний тест). Равным образом, не было зафиксировано улучшения и в отношении ВБП (1,5 мес. и 4,1 мес.).

В то же время в «благоприятных» группах эффективность пембролизумаба была продемонстрирована. Так, при функциональном состоянии по шкале ECOG-0 ОВ составила 12,3 мес. и 9,3 мес. (ОР — 0,69, 95 % ДИ 0,49–0,97), в группе пациентов с $CPS \geq 10$ в опухоли медиана ОВ была 10,4 мес. против 8,0 мес. (ОР — 0,64, 95 % ДИ 0,41–1,02), в группе с MSI опухолями (независимо от показателя CPS) медиана ОВ не была достигнута против 8,1 мес. А вот в «неблагоприятных» группах (PS ECOG-1, $CPS < 1$) применение пембролизумаба было абсолютно неэффективным. Интересно, что время до прогрессирования на I линии химиотерапии никак

не влияло на результаты иммунотерапии во II линии.

Оценивая в целом результаты исследования, можно предположить, что пембролизумаб мог быть эффективен у пациентов, которые не успевали прогрессировать до развития эффекта (PS ECOG-0 предполагал меньшую опухолевую нагрузку и более торпидное течение болезни, при $CPS \geq 10$ можно ожидать более быстрое наступление эффекта, наличие MSI также предполагает более торпидное течение заболевания).

В нашем анализе результат применения пембролизумаба у пациентов с опухолями с $CPS \geq 1$ (ОВ — 9,1 мес.) и $CPS \geq 10$ (ОВ — 10,4 мес.), полученный в KEYNOTE-061, был лучше в сравнении с полученными нами результатами (ОВ — 8,5 мес. до и 6,6 мес. после псевдорандомизации). Это, вероятнее всего, отражает желание врачей-онкологов назначать иммунотерапию не самым удачным кандидатам на лечение, и это наблюдение подтверждается тем фактом, что только около 20 % получали III и последующие линии лечения, в сравнении с 55–60 % у пациентов, получавших во II линии химиотерапию + рамуцирумаб. Это не позволяет сделать весомый вывод о необходимости применения ИКТ во II линии лечения метастатического рака желудка.

Несмотря на то, что в KEYNOTE-061 [17] уровни 12-мес. и 18-мес. ОВ были явно в пользу терапии пембролизумабом, раннее прогрессирование отразилось в показателях ОВ в целом. В нашем анализе это также отчетливо продемонстрировано. Показано отсутствие связи уровня CPS и наличия MSI с вероятностью прогрессирования при первом контроле. Тем не менее вызывает интерес тот факт, что и в нашем анализе у 28 % была продемонстрирована выживаемость, превышавшая 2 года. Это требует отдельного анализа, позволяющего более адекватно отбирать пациентов на терапию ИКТ. Но, так или иначе, установить влияние уровня CPS на эффективность ИКТ в нашем исследовании не удалось.

Эффективность ИКТ при наличии MSI/dMMR была показана в исследованиях с пембролизумабом [18] и достарлимабом [19], включавших пациентов с опухолями различных локализаций, но пациентов с метастатическим раком желудка было включено только 24 и 22 соответственно (в нашей популяции — 27 пациентов), и ОВ в этой группе не отличалась как в нашем анализе, так и в исследованиях. Однако в нашем анализе наличие микросателлитной нестабильности опухоли не показало особых преимуществ при терапии ИКТ, в сравнении с другими методами лечения. В этой связи, на наш взгляд, применение ИКТ у пациентов раком желудка во II и последующей линиях при наличии MSI/dMMR

опухоли явно не является «магической пулей», как могло показаться из представленных исследований.

Результаты, полученные при обобщении опыта онкологической службы Москвы по проведению лекарственного лечения метастатического рака желудка во II линии, в целом демонстрируют отсутствие значимых преимуществ в отношении длительности выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при использовании рамуцирумаба или ИКТ, в сравнении с классической химиотерапией. Также не было подтверждено, что интенсификация химиотерапии за счет использования двух цитостатиков как-то улучшает результаты. Вероятнее всего такие результаты являются отражением более качественно работающей онкологической службы Москвы по рациональному назначению лекарственной терапии пациентам с метастатическим раком желудка.

Попытка выделить группу пациентов, для которых проведение терапии ИКТ было бы наилучшей альтернативой, не имела успеха. Это говорит о том, что кроме имеющихся предиктивных факторов (анамнез, локализация метастазов, уровень CPS и MSI/dMMR опухоли) должны существовать другие, пока не распознанные. Возможно, контроль заболевания в начале лечения (напр. комбинация ИКТ с цитостатиками) будет решением, что косвенно подтверждается результатами исследования RAP [20]. В целом, использование ИКТ во II линии может быть оправдано, на наш взгляд, только по причине меньшей токсичности.

Выводы

Таким образом, в нашем анализе продемонстрирована неудача в отношении попытки улучшить результаты монокимиотерапии цитостатиками как интенсификацией лечения за счет добавления 2 препарата, так и за счет добавления рамуцирумаба. Использование ИКТ во II линии метастатического рака желудка не продемонстрировало улучшения ни длительности контроля болезни (ВБП), ни ОВ вне зависимости от уровня CPS в опухоли, наличия признаков MSI, или их сочетания перед обычной химиотерапией. В связи с этим можно заметить, что хорошо поставленная работа онкологической службы, отсутствие более четких критериев назначения ИКТ (за пределами ECOG и уровня CPS и MSI), по результатам нашего исследования, оставило монотерапию цитостатиками основой лечения пациентов метастатическим раком желудка во II линии.

Поиски критериев отбора для назначения ИКТ продолжаются и остаются актуальной задачей.

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

Исследование носило ретроспективный характер и перед началом лечения все пациенты подписывали информированное согласие с планом лечения в соответствии с утвержденной формой. Лечение проводилось согласно рекомендациям по лечению рака желудка МЗ Российской Федерации и РУССКО.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was retrospective and all patients signed an informed consent form prior to starting treatment. The treatment was carried out in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation and RUSSCO for the treatment of gastric cancer.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Catalano V., Graziano F., Santini D., et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008; 99 (9): 1402-1407.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604732>.
2. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010; 21 (9): 1779-1785.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq032>.
3. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011; 47 (15): 2306-2314.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
4. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (1): 78-86.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7).

5. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (35): 4438-4444.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
6. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014; 383(9911): 31-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
7. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11): 1224-1235.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
8. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer.* 2022; 165: 48-57.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.015>.
9. Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., et al. Ramucirumab as second-line therapy in metastatic gastric cancer: real-world data from the RAMoss study. *Target Oncol.* 2018; 13 (2): 227-234.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0562-5>.
10. Paulson A.S., Hess L.M., Liepa A.M., et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer.* 2018; 21(5): 831-844.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0796-z>.
11. Jung M., Ryu M.H., Oh D.Y., et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer.* 2018; 21(5): 819-830.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0806-1>.
12. Park H., Sanjeevaiah A., Hosein P., et al., Ramucirumab and irinotecan in patients with previously treated gastroesophageal adenocarcinoma: Final analysis of a phase II trial.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.284.
13. Tryakin A., Perminova E., Stroyakovsky D., et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. *Ann Oncol.* 2019; 30: 306-307.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.123>.
14. Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients WithHER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020; 38(17): 1919-1927.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03077>.
15. Rha S., Kim C., Jung M., et al. Multicenter phase Ib / II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Updated HER-RAM study with biomarker analysis.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.330.
16. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2419-2430.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.
17. Shitara K., Ozguroglu M., Bang Y.J., et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123-133.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
18. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
19. André T., Berton D., Curigliano G., et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(11): e2341165.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.41165>.
20. Thuss-Patience P.C., Högnér A., Goekkurt E., et al. Ramucirumab, avelumab, and paclitaxel as second-line treatment in esophagogastric adenocarcinoma: the phase 2 RAP (AIO-STO-0218) nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(1): e2352830.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52830>.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 29.10.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Николай Николаевич Семёнов / Nikolay N. Semenov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>, SPIN: 8696-2556.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, SPIN: 4381-5628.

Людмила Григорьевна Жукова / Lyudmila G. Zhukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>.

Игорь Евгеньевич Хатьков / Igor E. Khatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskii / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>, SPIN: 7338-9428.





© О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.И. Шихлярова, И.В. Нескубина,
Д.С. Кутилин

Свойство митохондрий меланомы В16 индуцировать канцерогенез. Морфологическое обоснование феномена

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

© Oleg I. Kit, Elena M. Frantsiyants, Alla I. Shikhlyarova, Irina V. Neskubina,
Denis S. Kutilin

The Ability of B16 Melanoma Mitochondria to Induce Carcinogenesis. Morphological Confirmation of the Phenomenon

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

Введение. Меланома представляет все больший интерес для исследований, особенно по мере выяснения конкретных биологических путей ее развития и прогрессирования. Важную роль в процессах развития меланомы играет митохондриальный метаболизм, перестройки которого влияют на выживаемость злокачественных клеток.

Цель. Изучение способности митохондрий, изолированных из меланомы, образовывать опухолевые структуры в организме животных.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 17 самцов мышей линии C57BL/6 и штамм меланомы кожи B16/F10. Из меланомы кожи B16/F10, взятой от самцов-доноров мышей линии C57BL/6 ($n = 3$), выделяли митохондрии методом дифференциального центрифугирования. Мышам линии C57BL/6 ($n = 7$) в мышцу однократно трансплантировали свежееизолированные митохондрии меланомы B16/F10. Контролем служили мыши-самцы линии C57BL/6 ($n = 7$), которым однократно в мышцу вводили 0,4 мл физиологического раствора. Осуществляли морфологический контроль срезов внутренних органов и очагов меланомы B16/F10 после стандартной проводки, заливки в парафин и окраски препаратов гематоксилин-эозином с последующей микроскопией на Axiovert (Carl Zeiss, Германия) на основе программы визуализации изображений Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия). Срезы исследовали и фотографировали с помощью электронного микроскопа JEM-1400 (JEOL Inc., Япония), оснащенный системой Quemesa CCD (OSIS, Германия) и работающий на 100 кВ.

Результаты. Спустя 2 недели, при вскрытии животных в брюшной полости обнаружены множественные узлы меланомы с диссеминацией по брюшине, в брыжейке, толстой и тонкой кишке, печени. Морфологическое исследование крупного опухолевого узла, спаянного с почкой, а также небольшого узла на семенном канатике, подтвердило меланоцитарную природу клеток.

Заключение. Полученный феномен отмечен впервые и требует дальнейшего изучения механизмов реализации митохондриальной программы злокачественной трансформации.

Ключевые слова: митохондрии; экспериментальная меланома B16/F10; мыши

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В., Кутилин Д.С. Свойство мито-

Introduction. Melanoma is an area of increasing research interest, particularly in the identification of specific biological pathways involved in its development and progression. Mitochondrial metabolism plays an important role in the development of melanoma, as its rearrangements affect the survival of malignant cells.

Aim. To investigate the ability of mitochondria isolated from melanoma to form tumor structures in animals.

Materials and methods. The experiment was performed on 17 male C57BL/6 mice, using the B16/F10 cutaneous melanoma strain. Mitochondria were isolated by differential centrifugation from cutaneous B16/F10 melanomas obtained from male donor C57BL/6 mice ($n = 3$). Mice of the C57BL/6 strain ($n = 7$) were given a single transplant of freshly isolated B16/F10 melanoma mitochondria into the muscle. C57BL/6 males ($n = 7$) with a single injection of 0.4 ml saline served as the control. Sections of internal organs and B16/F10 melanoma foci were morphologically checked after processing, paraffin embedding and hematoxylin and eosin staining with the following microscopy on the Axiovert microscope (Carl Zeiss, Germany) based on the Axiovision 4 image visualization program (Carl Zeiss, Germany). Sections were examined and photographed using a JEM-1400 electron microscope (JEOL Inc., Japan) equipped with a Quemesa CCD system (OSIS, Germany) and operated at 100 kV.

Results. After 2 weeks, autopsy of the animals revealed multiple melanoma nodules in the abdominal cavity with dissemination to the peritoneum, mesentery, large and small intestine and liver. Morphological examination of a large tumor node adjacent to the kidney and a small node on the spermatic cord confirmed the melanocytic nature of the cells.

Conclusion. This is the first time that such a phenomenon has been observed, and it requires further study of the mechanisms of the mitochondrial program of malignant transformation.

Keywords: mitochondria; experimental B16/F10 melanoma; mice

For Citation: Oleg I. Kit, Elena M. Frantsiyants, Alla I. Shikhlyarova, Irina V. Neskubina, Denis S. Kutilin. The ability

хондрий меланомы B16 индуцировать канцерогенез. Морфологическое обоснование феномена. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1199-1208.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1199-1208

✉ Контакты: Шихлярова Алла Ивановна, shikhliarova.a@mail.ru

Введение

В настоящее время принято считать, что метастатическая диссеминация характеризуется отделением клеток от первичной опухолевой массы, дальнейшей миграцией по кровеносным и лимфатическим сосудам и колонизацией различных тканей. Метастатический каскад можно разделить на различные стадии, включая локальную инвазию, интравазацию, выживание в кровотоке, экстравазацию, выживание во втором месте-мишени и, наконец, разрастание в этом месте-мишени. Известно, что эпителиально- мезенхимальный переход (EMT) расценивается как биологическое явление, которое возникает во время эмбрионального развития, но также связано и с метастазированием рака [1]. Меланома представляет все больший интерес для исследований, особенно по мере выяснения конкретных биологических путей ее развития и прогрессирования. Важную роль в процессах развития меланомы играет митохондриальный метаболизм, перестройки которого влияют на выживаемость злокачественных клеток [2, 3]. Высокий уровень самоорганизации митохондрий детерминирует процессы образования и распространение опухолей через различные механизмы, включая регуляцию окислительно-восстановительного статуса, регуляторную сигнализацию и пути гибели клеток. В недавних публикациях были освещены вопросы о существовании сложного взаимодействия между функциями и пространственным состоянием митохондрий, их разделением или слиянием с образованием сетевых структур [4]. В свою очередь на экспериментальном материале была установлена связь терапевтического эффекта интактных митохондрий с их способностью к тканевому перемещению [5, 6]. По-видимому, митохондриальная «динамика» глубоко вовлечена в регуляцию различных функций митохондрий, связанных с инвазией и метастазированием раковых клеток, однако этот вопрос остается весьма спорным, а механизмы, связывающие «динамику» митохондрий с развитием метастазирования, остаются малоизученными [4]. Кроме того, для успешной борьбы со злокачественным процессом следует учитывать адаптивную гибкость митохондрий, позволяющую раковым клеткам приспособиваться к изменяющейся среде и стрессам. Таким образом, лучшее понимание процессов, регулируемых митохондриями, и их сложного вза-

of B16 melanoma mitochondria to induce carcinogenesis. Morphological confirmation of the phenomenon. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1199-1208. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1199-1208

имодействия с митохондриальным биоогенезом является основой для новых перспективных терапевтических подходов лечения рака [4].

Н. Nagase и соавт. (2021) [7] исследовали влияние митохондрий на метастатический потенциал при злокачественном процессе и обнаружили, что процесс ядерного и цитоплазматического обмена между митохондриями высоко метастатических опухолей с мутацией G13997A и митохондриями низко метастатических злокачественных опухолей с мтДНК дикого типа, может привести к замещению митохондрий. Такой процесс замещения митохондрий в низко метастатических клетках на митохондрии из высоко метастатических клеток приводит к увеличению метастатического потенциала. И наоборот, не наблюдалось признаков метастазирования в высоко метастатических клетках, которые включали митохондрии из клеток с низким уровнем метастазирования. Было показано, что митохондрии могут переноситься из стромальных клеток костного мозга в лейкозные бласты для усиления их пролиферации *in vitro* и *in vivo* посредством механизма, который увеличивает OXPHOS в лейкозных бластах [8]. Таким образом, опираясь на общепринятую регуляторную метаболическую, пролиферационную и миграционную функцию митохондрий, возникает предположение, что в самих злокачественных опухолях развитие дисфункции митохондрий формирует триггерный механизм проонкогенного действия, т. е. митохондрии и являются одними из целевых носителей злокачественной информации. И если данное предположение правомочно, то возможность такого злокачественного переноса может быть связана только с изолированными из опухоли митохондриальными ультраструктурами, а не самими опухолевыми клетками. Иными словами, становится актуальным исследование ранее неизвестного свойства митохондрий злокачественных клеток формировать в организме опухолевые структуры. Целью настоящего исследования явилось изучение свойств митохондрий, изолированных из меланомы, образующих опухолевые структуры в организме животных. Для достижения цели необходимо было решить задачи молекулярной и электронной валидации митохондриальной фракции, контроля за внешними признаками деформации тела и болевого поведения животных, ревизии их брюшной полости, световой и электронной микроскопии новообразований.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 17 самцов мышей линии C57BL/6 и штамм меланомы кожи B16/F10. Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 17.01.2022 был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 2/201). Из меланомы кожи B16/F10, взятой от самцов-доноров мышей линии C57BL/6 ($n = 3$), выделяли митохондрии по методу М.В. Егоровой и С.А. Афанасьева (2011) [9] и А.П. Гуреева и соавт. (2015) [10].

Молекулярная валидация митохондриальной фракции. Экстракция образцов ДНК из фракции митохондрий и тканевого гомогената (контроль) была выполнена с использованием набора реактивов «ДНК-сорб-В» (АмплиСенс, Россия) по инструкции производителя.

Определение методом ПЦР в режиме реального времени соотношения количества копий митохондриальной ДНК относительно генов клеточного ядра использовали для оценки качества митохондриальной фракции.

Для определения количества копий генов были разработаны последовательности 2 пар синтетических олигонуклеотидов, включая пары для митохондриального локуса *mt-Rnr2* (16S ribosomal RNA, *Mus musculus*) и ядерного гена *GAPDH* (*gapMus*, *Mus musculus*) (табл. 1). Для дизайна праймеров использовали собственный скрипт на языке R и базу данных NCBI GenBank. Количество копий генов определяли методом RT-qPCR в трех технических повторах с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). В качестве красителя использовали EvaGreen®Dye (Biotium, США). Соотношение количества копий митохондриальной ДНК относительно генов клеточного ядра проводили по формуле $rCtN_{mt} = 2^{-(G(C_{mt}) - G(CtN))}$, где G — среднее геометрическое Ct_{mt} (митохондриальных локусов) или Ct_N (ядерных локусов) [11].

Трансплантация митохондрий, изолированных из меланомы. Мышам линии C57BL/6 ($n = 7$) в мышцу однократно трансплантировали свежееизолированные митохондрии меланомы B16/F10 из расчета 5,2 мг белка на 1 животное в 0,4 мл физиологического раствора.

Контролем служили мыши-самцы линии C57BL/6 ($n = 7$), которым однократно в мышцу вводили 0,4 мл физиологического раствора.

Всех животных умерщвляли путем декапитации на гильотине через 2 нед. после парентеральной трансплантации митохондрий, изолированных из меланомы. Осуществляли морфологический контроль срезов внутренних органов и очагов меланомы B16/F10 после проводки, заливки в парафин и окраски препаратов гематоксилин-эозином с последующей микроскопией на Axiovert (Carl 44 Zeiss, Германия) на основе программы визуализации изображений Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия).

Просвечивающая электронная микроскопия. Ткань инкубировали в течение ночи при 4 °C в фиксирующем растворе, содержащем 2 % формальдегида и 2 % глutarового альдегида в разделительном буфере (поставляется с набором для выделения митохондрий). Затем образец трижды промывали 100 мМ какодилата натрия и фиксировали в течение 60 мин. 1 % тетроксидом осмия в 100 мМ какодилата натрия при 4 °C. Дегидратацию проводили следующим образом: 50 % этанол (три смены, по 15 мин. каждая), 70 % этанол (две смены), 96 % этанол (две смены) и безводный ацетон (три смены). Образец пропитывали увеличивающейся серией смесей ацетон–смола, затем следуют две замены чистого Epon-812 при 37 °C. Наконец, образец помещали в чистую смолу Epon-812 (SPI Inc., США) и отверждали в течение 72 ч. при 70 °C. Ультратонкие 90-нм срезы получали с помощью ультрамикротомы Reichert-Jung Ultracut E (Reichert-Jung, Австрия), оснащенного алмазным ножом. Срезы монтировали на медные щелевые решетки с покрытием formvar (Ted Pella, США) и подвергали контрастированию 2 %-ным водным раствором уранилацетата в течение 40 мин. и цитратом свинца в течение 2 мин. Срезы исследовали и фотографировали с помощью электронного микроскопа JEM-1400 (JEOL Inc., Япония), оснащенный системой Quemesa CCD (OSIS, Германия) и работающий на 100 кВ.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку результатов выполняли

Таблица 1. Панель праймеров для определения относительной копийности митохондриальных и ядерных генов

Table 1. Set of primers for determining the relative copy number of mitochondrial and nuclear genes

| Генетические локусы | | Последовательность нуклеотидов | |
|---------------------|---|--------------------------------|----------------------|
| 1. Митохондриальные | | Прямой праймер | |
| | | Обратный праймер | |
| | <i>mt-Rnr2</i> (16S ribosomal RNA <i>Mus musculus</i>) | TGACCGTGCAAAGGTAGCAT | ATTCTCCGAGGTCACCCCAA |
| 2. Ядерные | | | |
| | <i>GAPDH</i> (<i>gap Mus musculus</i>) | ACTCATGCCCTGGGAAGTTT | CTCACGCTGACCTTTAGCCT |

в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения показателей в каждой из сравниваемых групп оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка (при $n < 50$). Оценку различий проводили с использованием критерия Манна – Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты валидации митохондриальной фракции. Определение количества копий митохондриальных и ядерных генов в 6 образцах (3 образца свежееизолированных митохондрий меланомы B16/F10, взятой от самцов-доноров мышей линии C57BL/6, и 3 образца меланомы B16/F10, взятой от этих же доноров) показало, что соотношение количества копий гена *mt-Rnr2* (рассчитанное относительно гена *GAPDH*) в 8,6 раза, 14,6 раза и 10,3 раза выше в митохондриальной фракции относительно тканевых гомогенатов меланомы (рис. 1). Соответственно, значение медианы количества копий гена *mt-Rnr2* в

митохондриальной фракции превышало в 10,3 раза ($p = 0,049535$) это значение тканевых гомогенатах меланомы.

Ультраструктурное исследование митохондрий, изолированных из меланомы B16 для трансплантации животным, свидетельствовало о наличии в субстрате множества жизнеспособных органоидов неправильной овальной или вытянутой формы с четкой электронноплотной упаковкой крист, хаотично расположенных в митохондриальном матриксе (рис. 2).

Морфологическое и ультраструктурное исследование опухолевых узлов. Через две недели после внутримышечной трансплантации митохондрий меланомы B16/F10 была проведена декапитация и диссекция животных. Основанием для декапитации животных послужили данные об увеличении брюшной части тела, при пальпации животных присутствовал явный болезненный компонент, проявляющийся писканием, кроме того, у всех животных фиксировали снижение общей двигательной активности, деформацию движений в виде подтягивания задних конечностей

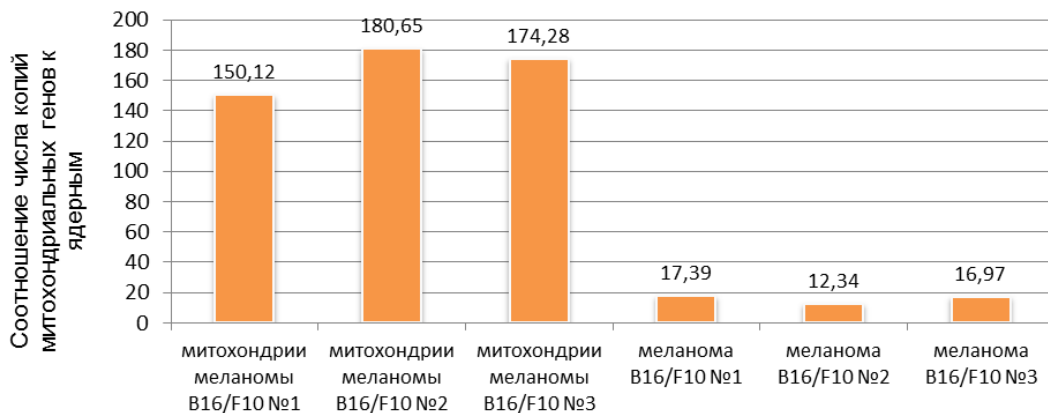


Рис. 1. Количество копий митохондриальной ДНК относительно ядерных локусов
Fig. 1. Mitochondrial DNA copy number relative to nuclear loci

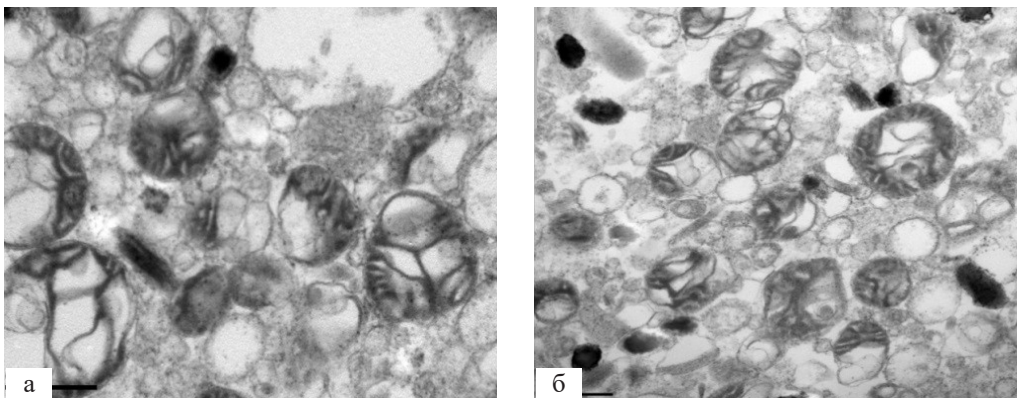


Рис. 2. Митохондрии, изолированные из меланомы B16/F10, трансплантированные мышам C57BL/6: а) скопление жизнеспособных митохондрий с различной электронной плотностью матрикса и хаотичным расположением четко контрастированных крист; б) большее разнообразие патологически измененных форм митохондрий с аномальной упаковкой крист. Электронограмма. Ув. 50 000
Fig. 2. Mitochondria isolated from B16/F10 melanoma transplanted into C57BL/6 mice: а) cluster of viable mitochondria with different electron density of matrix and chaotic arrangement of clearly contrasting cristae; б) greater variety of pathologically altered forms of mitochondria with abnormal packaging of cristae. Electronogram. $\times 50\ 000$.

стей и тревожность. В ходе ревизии брюшной полости животных, макроскопически фиксировали очаги опухоли у 100 % мышей-самцов. Очаги опухоли имели разный размер и расположение, но цветовой оттенок опухолевых структур был характерен для меланомы B16/F10.

Примеры развития опухолевых очагов при внутримышечной трансплантации митохондрий, изолированных из меланомы, мышам линии C57BL/6 представлены на фото (рис. 3). Так, у 2-х самцов отмечен рост опухолевого узла в брюшной полости, плотно спаянный с правой почкой, опухолевый отсев в семенном канатике и жировой клетчатке. У 5 животных отмечена диссеминация по брюшине, опухолевые узлы в брыжейке тонкой и толстой кишки, печени.

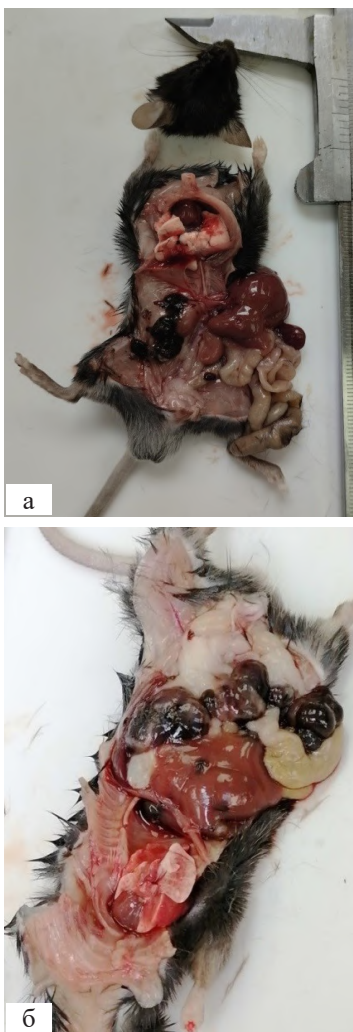


Рис. 3. Макрокартина поражения брюшной полости у мышей самцов линии C57BL/6 после внутримышечной трансплантации митохондрий, изолированных из меланомы B16/F10. Опухолевый узел, плотно спаянный с правой почкой, опухолевый отсев в семенной канатик и жировую клетчатку (а); диссеминация по брюшине, опухолевые узлы в брыжейке тонкой и толстой кишки, печени (б)

Fig. 3. Macroscopic view of abdominal lesions in male C57BL/6 mice after intramuscular transplantation of mitochondria isolated from a B16/F10 melanoma. Tumor nodule tightly fused with the right kidney, tumor sprouting into the seminal canal and adipose tissue (a); spread through the peritoneum, tumor nodules in the mesentery of the small and large intestine, liver (б)

При световой микроскопии гистологических препаратов, включая участок мышечной ткани, в которую производили инъекцию взвеси митохондрий меланомы (рис. 4, а), а также зоны рыхлой соединительной ткани паранефральной клетчатки у мышей самцов линии C57BL/6, наше внимание привлек наиболее крупный узел, рядом с которым были обнаружены новообразования в виде мелких узлов (рис. 4, б). На периферийной стороне крупного узла в участках кровоизлияния идентифицировались единичные и слитые в мелкие островки атипичные клетки, напоминающие меланому эпителиоидного типа. Клетки отличались по величине, включая гигантские, имели неправильную пластинчато-округлую или овоидную форму с крупными ядрами и ядрышками, отростчатой прозрачной цитоплазмой, содержащей грубые гранулы пигмента темно-коричневого оттенка, свойственного меланину (рис. 4, в, г). По краю узла, примыкающего к почке, отмечалась высокая пролиферативная активность с фигурами патологического митоза, выявлялись жировые вакуоли. На отдельных участках капсулы почки граница с опухолью была стерта из-за внедрения меланоцитов в структуру почки (рис. 4, д, е).

При исследовании семенного канатика, расположенного на значительном удалении от крупного опухолевого узла в паранефральной клетчатке, был выявлен небольшой по размеру практически черный узел, контрастирующий на фоне светлого пространства окружающей жировой клетчатки. Очевидная удаленность от места инокуляции митохондрий с развитием крупного конгломерата меланоцитов в рыхлой соединительной ткани, окружающей почку, указывала на возможность отдаленного метастазирования, благодаря свободной дислокации митохондрий и выраженной тропности к клетчатке, как строительному ресурсу для самоорганизации злокачественного новообразования (рис. 5, а).

На препаратах было четко видно формирование очага опухоли в окружении рекрутированных элементов рыхлой соединительной ткани с крупными жировыми капсулами (рис. 5, б). Отмечалось кровенаполнение сосудов и значительная лимфоцитарная инфильтрация. Клетки сохраняли свойства, присущие меланоме эпителиоидного типа: неправильную пластинчато-округлую или овоидную форму с отростчатой прозрачной цитоплазмой, содержащей грубые гранулы пигмента коричневого оттенка, свойственного меланину, различные размеры и инвагинацию ядра и ядрышек (рис. 5, в, г). Это позволяло идентифицировать меланоцитарную природу опухолевого очага.

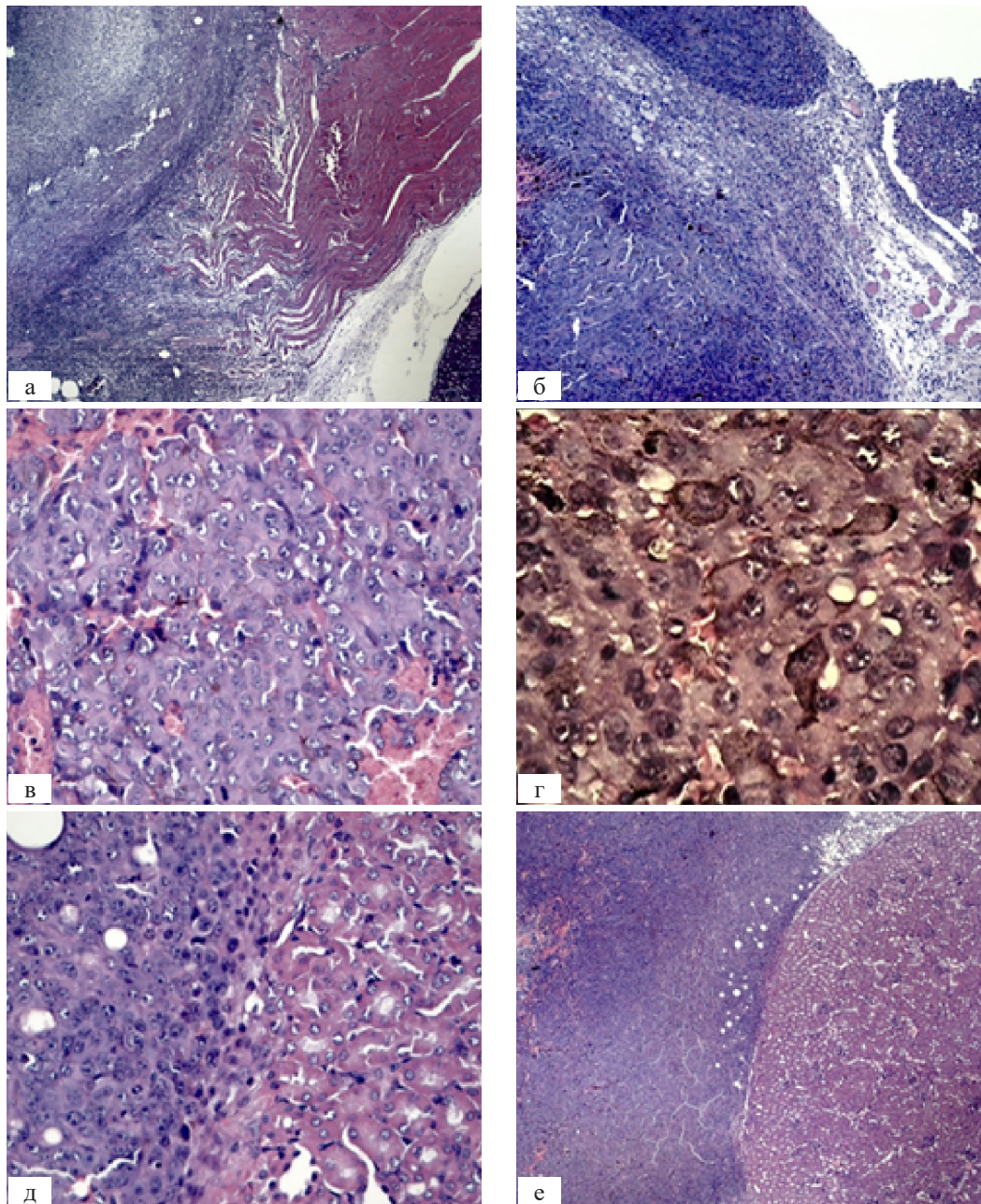


Рис. 4. Общий вид опухолевого конгломерата в паранефральной жировой клетчатке мышей самцов линии C57BL/6 после внутримышечной трансплантации митохондрий, изолированных из меланомы B16/F10: а, б — массивный выход митохондрий и опухолевая трансформация рыхлой соединительной ткани (ув. об. 5, 10); в, г — крупные очаги кровоизлияния по периферии опухолевого узла, островки атипичных клеток округлой или овальной формы, включая гигантские с отростчатой цитоплазмой и крупными гранулами меланина (ув. об. 40, 100); д, е — плотный рост опухоли, участки прорастания меланоцитов через капсулу почки (ув. об. 40, 10). Окр. гематоксилин-эозином.

Fig. 4. General view of tumor conglomerate formed in the paranephral fatty tissue of male C57BL/6 mice after intramuscular transplantation of mitochondria isolated from B16/F10 melanoma: а, б — massive mitochondria exit and tumor transformation into loose connective tissue (eq. volume $\times 5$, $\times 10$); в, г — large foci of hemorrhages on the periphery of the tumor node, islets of atypical cells of round or ovoid shape, including giant cells with overgrown cytoplasm and large melanin granules; д, е — dense tumor growth, areas of melanocyte sprouting through the kidney capsule (e, f, g, $\times 40$, $\times 10$). Hematoxylin-eosin staining.

Мы провели сравнительный анализ электронограмм исходных образцов меланомы B16 и опухолевых очагов, полученных в результате трансплантации изолированных митохондрий, в т. ч. очагов в паранефральной клетчатке и семенном канатике. Электронная микроскопия подтвердила сходную ультраструктуру меланомы B16/F10 и индуцированных митохондриями опухолевых очагов с характерным плотным расположением

опухолевых клеток с крупными полиморфными ядрами и глубокими инвагинациями ядерной оболочки (рис. 6, а–г). Внутри ядер было отмечено однотипное распределение ядерного хроматина, собранного в хаотичном порядке в виде крупных глыбок различной формы. В обоих случаях цитоплазма содержала значительное количество крупных зерен пигмента меланина, рассеянного по всей клетке с характерным коричневым оттенком.

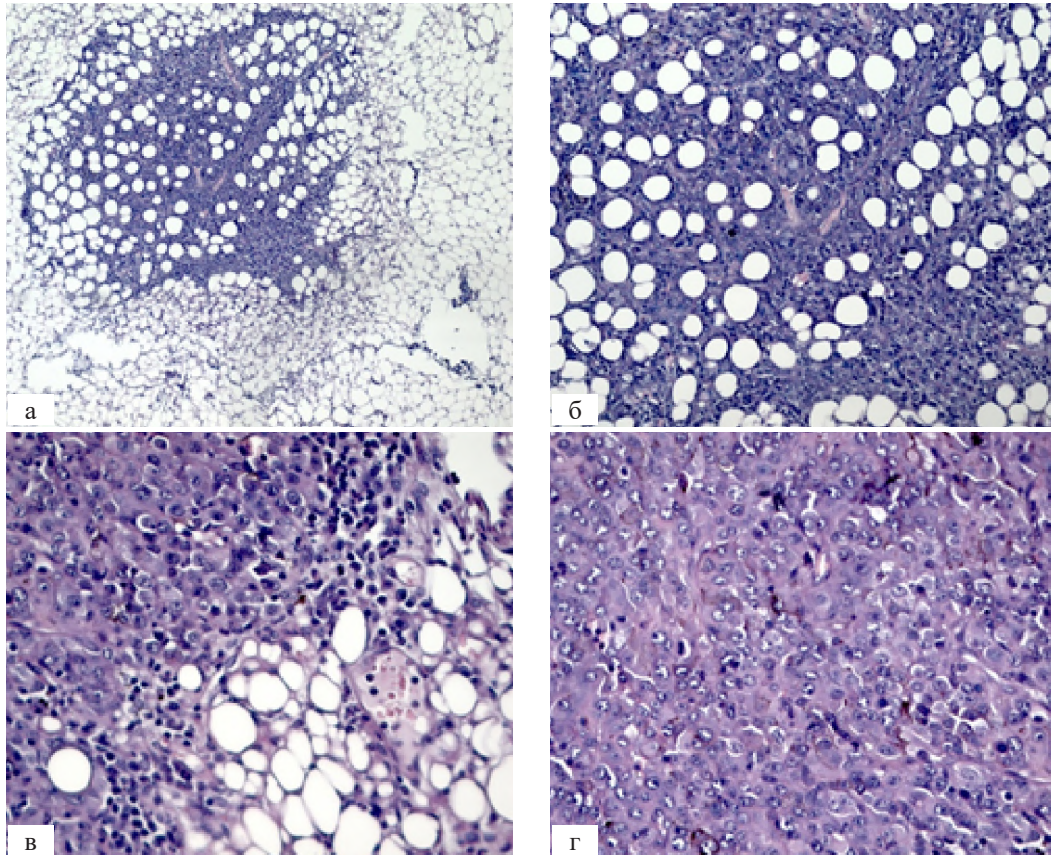


Рис. 5. Опухолевый узел в клетчатке семенного канатика мышей самцов линии C57BL/6 после внутримышечной трансплантации митохондрий, изолированных из меланомы B16/F10: а, б — рост опухоли в межкапсульных перегородках жировой соединительной ткани; в, г — плотная компоновка клеток неправильной округлой формы с фигурами патологического митоза и крупными ядрышками, значительным содержанием гранул меланина. Окр. гематоксилин-эозином. Ув. об. 10, 20, 40

Fig. 5. Tumor nodule in the spermatic cord of male C57BL/6 mice after intramuscular transplantation of mitochondria isolated from B16/F10 melanoma: а, б - tumor growth in intercapsular septa of adipose connective tissue; в, г - dense cluster of cells of irregular round shape with figures of pathological mitosis and large nuclei, significant content of melanin granules. Hematoxylin-eosin staining (eq. volume $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$)

Кроме того, на электронограммах меланомы B16/F10 и опухолевых очагов, полученных в результате трансплантации изолированных митохондрий, были зафиксированы скопления в цитоплазме множества свободных митохондрий неправильной округлой и вытянутой формы (рис. 6, д) с элементами фрагментации и патологическими формами крист, неравномерным наполнением матрикса продуктами метаболизма (рис. 6, е). Среди сходной ультраструктурной картины опухолевых узлов после трансплантации изолированных митохондрий меланомы B16, зачастую встречались безъядерные формы клеток со скоплением митохондриальных ассоциатов — митохондрионы, включающие развитый аппарат Гольджи и крупные кристаллизованные гранулы меланина.

Обсуждение

Анализируя результаты проведенных исследований в рамках механизмов прогрессии и метастазирования меланомы, мы попытались преодолеть неоспоримость приоритета клеточного звена и рассмотреть скрытую стратегию

митохондриальной субстанции, наделенной информационным и энергетическим влиянием на все аспекты клеточной жизни и смерти.

Предпринятая нами попытка оценить возможности целевого носительства злокачественной информации митохондрий меланомы B16 с помощью доступного метода ПЦР, позволила выявить многократное превышение соотношения количества копий гена *mt-Rnr2* относительно гена *GAPDH* в митохондриальной фракции относительно тканевых гомогенатов меланомы. Молекулярно-генетическая валидация была подкреплена электронным исследованием субстрата жизнеспособных митохондрий, выделенных по принятым в мире стандартам, что сводило к минимуму попадание единичных клеток меланомы.

Наблюдение за животными в течение 2-х недель после внутримышечной инокуляции митохондриальной взвеси не оставляло сомнений в развитии патологического процесса не только по внешним признакам деформации тела и болезного поведения животных, связанного с распространенностью опухолевого процесса в брюшной полости, но и при ревизии их брюшной полости. Были зафиксированы множественные

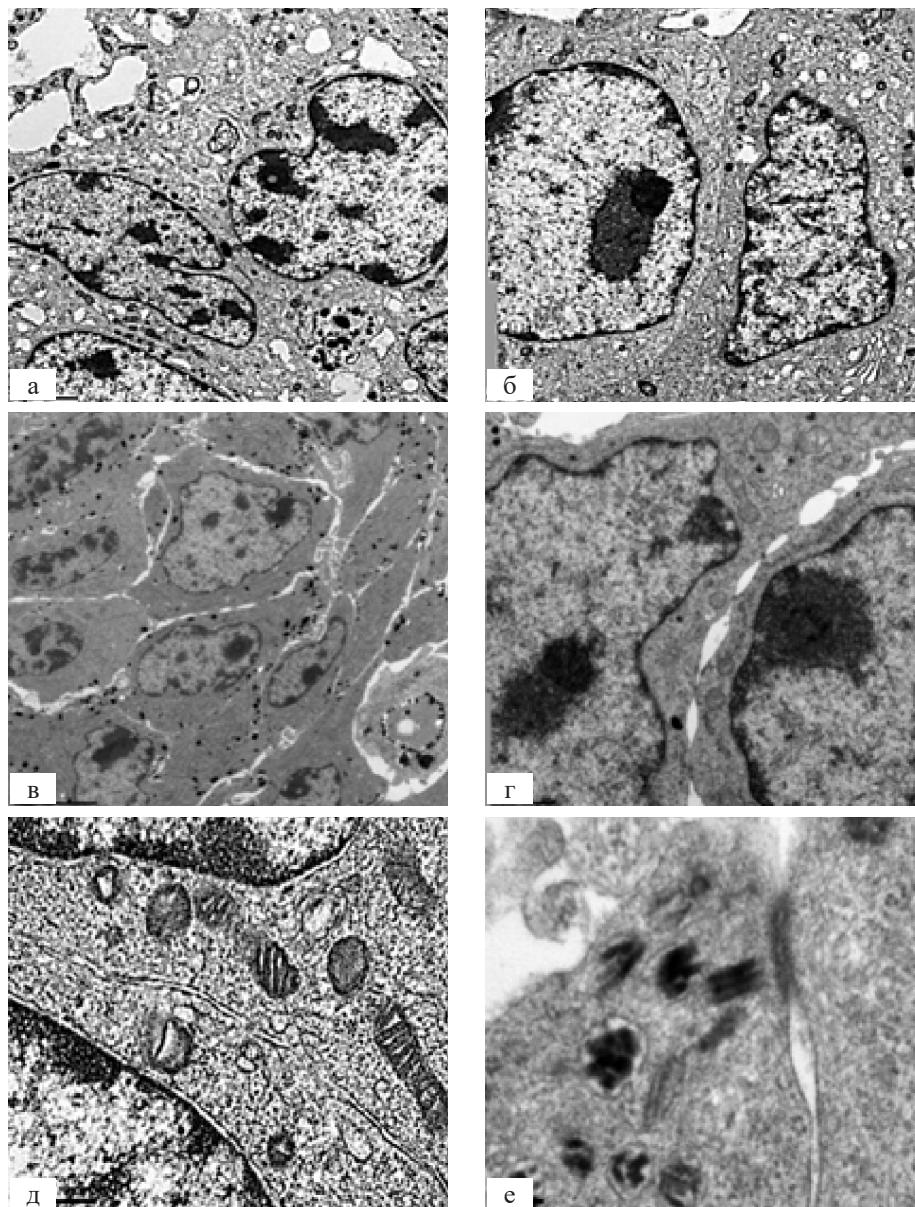


Рис. 6. Ультраструктура образцов меланомы В16 и опухолевых очагов, полученных в результате трансплантации изолированных митохондрий : а, б) плотное расположение клеток, полиморфизм ядер с инвагинацией ядерной оболочки, тесный контакт наружных мембран клеток; в, г) ультраструктура клеток после трансплантации изолированных митохондрий мышам C57BL/6 с типичной для меланомы В16/F10 плотностью расположения, межклеточными контактами, формой ядер и гранулами меланина; д) скопление жизнеспособных митохондрий с различной электронной плотностью матрикса и четко контрастированными кристами; е) ультраструктура клеток после трансплантации изолированных митохондрий мышам C57BL/6 с образованием упаковок кристаллов меланина. Электронограмма. Ув. 5 000, 10 000, 20 000, 40 000

Fig. 6. Ultrastructure of melanoma B16 samples and tumor foci obtained by transplantation of isolated mitochondria: a, б) dense arrangement of cells, polymorphism of nuclei with invagination of nuclear envelope, close contact of outer cell membranes; в, г) ultrastructure of cells after transplantation of isolated mitochondria to C57BL/6 mice with typical B16/F10 melanoma density, intercellular contacts, shape of nuclei and melanin granules; д) accumulation of viable mitochondria with different electronic density of matrix and clearly contrasted cristae; е) ultrastructure of cells after transplantation of isolated mitochondria to C57BL/6 mice with formation of melanin crystal packing. Electronogram. $\times 5\ 000$, $\times 10\ 000$, $\times 20\ 000$, $\times 40\ 000$

пигментированные новообразования, диссеминированные по брюшине и внутренним органам. Наиболее крупная и мелкая отдаленная конгломерации были подвержены гистологическим и электронно-микроскопическим исследованиям, подтвердившим меланоцитарную природу опухолевых узлов по критериям формы и размеров клеток, инвагинированной форме крупных ядер и множественности патологических митозов, наличию множества гранул меланина.

Морфологический контроль препаратов опухолевых узлов в определенной степени позволял предположить сценарий митохондриального канцерогенеза. Ход событий, по нашему мнению, был обусловлен как уникальными способностями митохондрий к ядерно-цитоплазматическому обмену, регуляторным метаболическим, пролиферационным и, особенно, миграционным функциям, так и обеспечением этих функций со стороны рыхлой соедини-

тельной ткани — обильным кровоснабжением, жирами, клеточными элементами (коллагеновые волокна, фибробласты) для рекрутизации и образования конгломераций опухолевых клеток. Способность митохондрий меланомы самостоятельно, быстро и агрессивно рекрутировать клеточные элементы и использовать биохимическую среду реципиента с образованием меланомы *de novo*, представляет возможный новый уникальный путь злокачественной трансформации.

Безусловно, обсуждение данного исследования носит односторонний характер, поскольку ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не встретили аналогичных данных по трансплантации митохондрий опухоли, хотя мировые сообщения изобилуют данными о переносе митохондрий здоровых органов, их терапевтическом эффекте. Надеемся, что актуальность проводимых нами исследований найдет отклик в разработке новых аспектов патогенеза злокачественных опухолей и противоопухолевой терапии.

Заключение

Проведенные исследования выявили ранее не известные свойства митохондрий, изолированных из меланомы кожи B16/F10, при парентеральном введении которых в организм животных-реципиентов наблюдается развитие опухолевых узлов меланомы, идентифицированных при морфологическом исследовании. Этот ранее не известный факт в экспериментальной онкологии требует дальнейшего глубокого изучения новых свойств митохондрий клеток меланомы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Соблюдение этических стандартов

Исследования на животных проводились с соблюдением принципов гуманности, которые изложены в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Исследование одобрено на заседании биоэтического комитета по работе с животными ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 19.12.2019, был одобрен протокол исследования (протокол этического комитета № 14/74).

Compliance with ethical standards

Animal studies were performed in compliance with humanity principles set in the European Community Council Directive (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki, as well as in the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals and order of the Ministry of Health of Russia dated June 19, 2003 No. 267 «On the approval of the rules of laboratory practice». The study was approved by the bioethics committee for animal use at National Medical Research Centre for Oncology on December 19, 2019, the study protocol was approved (ethics committee protocol No. 14/74).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кит О.И. — разработка концепции и дизайна работы, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Франциянц Е.М. — разработка концепции и дизайна работы, анализ и интерпретация результатов, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Шихлярова А.И. — морфологическое исследование, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи;

Нескубина И.В. — проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов, подготовка и редактирование рукописи;

Кутилин Д.С. — проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов.

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

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Kit O.I. — developed the concept and design of the article and approved the final version of the manuscript before publication;

Frantsiyants E.M. — developed the concept and design of the article, analyzed and interpreted the data, and approved the final version of the manuscript before publication;

Shikhlyarova A.I. — carried out the morphological study, revised the article for critical intellectual content, approved the final version of the manuscript before publication;

Neskubina I.V. — carried out the experiment, analyzed and interpreted the data, drafted and edited the manuscript;

Kutulin D.S. — performed the experiment, analyzed and interpreted the data.

All authors have made substantial contributions to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaffer K.L., Weinberg R.A. A look at cancer cell metastasis. *Science*. 2011; 331: 1559-1564.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1203543>.
2. Juan C., Radi R.H., Arbeizer J.L. Mitochondrial metabolism in melanoma. *Cells*. 2021; 10(11): 3197.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113197>.
3. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., et al. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский*

- онкологический журнал. 2021; 2(3): 13-22.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>. [Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., et al. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2021; 2(3): 13-22.-DOI: <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>. (In Rus)].
4. Denisenko T.V., Gorbunova A.S., Zhivotovsky B. Mitochondrial involvement in migration, invasion and metastasis. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 355.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00355>.
 5. Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., et al. Mitochondrial therapy: direct visual assessment of the possibility of preventing myocardial infarction under chronic neurogenic pain and B16 melanoma growth in the experiment. *Cardiometry*. 2022; 22: 38-49.-DOI: <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.22.3849>.
 6. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., et al. Biological effects of mitochondrial therapy: preventing development of myocardial infarction and blocking metastatic aggression of B16/F10 melanoma. *Cardiometry*. 2022; 22: 50-55.-DOI: <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.22.3849>.
 7. Nagase H., Watanabe T., Koshikawa N., et al. Mitochondria: Endosymbiont bacteria DNA sequence as a target against cancer. *Cancer Sci*. 2021; 112(12): 4834-4843.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.15143>.
 8. Burt R., Dey A., Aref S., et al. Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*. 2019; 134(17): 1415-1429.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001398>.
 9. Егорова М.В., Афанасьев С.А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(1-1): 22-28. [Egorova M.V., Afanasyev S.A. Isolation of mitochondria from cells and tissues of animals and human: modern methodical approaches. *The Siberian Medical Journal*. 2011; 26(1-1): 22-28. (In Rus)].
 10. Гуреев А.П., Кокина А.В., Сыромятникова М.Ю., Попов В.Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мыши. *Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация*. 2015; 4: 61-65. [Gureev A.P., Kokina A.V., Syromyatnikov M.Yu., Popov V.N. Optimization of methods for isolating mitochondria from different mouse tissues. *VSU Vestnik, Series: Chemistry. Biology. Pharmacia*. 2015; 4: 61-65. (In Rus)].
 11. Юрьева Е.А., Шапошников А.В., Кутилин Д.С. Генетические и транскриптомные регуляторы функционального состояния печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и жировым гепатозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(6): 15-15.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33038>.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33038>. [Yureva E.A., Shaposhnikov A.V., Kutilin D.S. Genetic and Transcriptomic Regulators of the Liver Functional State in Hepatocellular Carcinoma and Fatty Hepatosis Patients. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(6): 15-15.-DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33038>.-URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33038>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 25.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 05.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Олег Иванович Кит / Oleg I. Kit / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329.

Елена Михайловна Франциянц / Elena M. Frantsiyants / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928.

Алла Ивановна Шихлярова / Alla I. Shikhlyarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717.

Ирина Валерьевна Нескубина / Irina V. Neskubina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531.

Денис Сергеевич Кутилин / Denis S. Kutilin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8942-3733>, SPIN-код: 8382-4460.





© Г.С. Чернобровкин¹, Д.В. Рогожин^{1,2}, А.Д. Петрова²

Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО).

Клинический случай

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Grigory S. Chernobrovkin¹, Dmitry V. Rogozhin^{1,2}, Arina D. Petrova²

Malignant Transformation of Giant Cell Tumor of Bone (GCTB).

Clinical Case

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — это локально агрессивное и редко метастазирующее новообразование, состоящее из неопластических мононуклеарных стромальных клеток с примесью макрофагов и остеокластоподобных гигантских клеток. Небольшая часть случаев является злокачественными. Лекарственная терапия данной опухоли деносумабом становится все более и более востребованной, т. к. его достоинства являются неоспоримыми. Например, он снижает вероятность проведения обширного хирургического вмешательства, ассоциируется с быстрым и клинически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома, уменьшает риск развития рецидива заболевания. Однако в последнее время появились редкие сообщения о клинических случаях злокачественной трансформации ГКО при лечении деносумабом. Мы представляем казуистически редкий клинический случай злокачественной трансформации ГКО, предположительно возникшей после терапии деносумабом, по поводу которого был проведен пересмотр гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости; деносумаб; саркоматозная трансформация; остеосаркома

Для цитирования: Чернобровкин Г.С., Рогожин Д.В., Петрова А.Д. Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). Клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1209-1214. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1209-1214

✉ Контакты: Чернобровкин Григорий Сергеевич, grigory200130@yandex.ru

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — это локально агрессивное и редко метастазирующее новообразование, состоящее из неопластических мононуклеарных стромальных клеток с примесью макрофагов и остеокластоподобных гигант-

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a locally aggressive and rarely metastasizing neoplasm consisting of neoplastic mononuclear stromal cells of uniform appearance with an admixture of macrophages and osteoclast-like giant cells. A small proportion of cases are malignant. Drug treatment of this tumor with denosumab is becoming increasingly popular because its benefits are undeniable. For example, it reduces the likelihood of extensive surgical intervention, is associated with a rapid and clinically significant reduction in the severity of the pain syndrome, and reduces the risk of disease recurrence. However, there have recently been rare reports of clinical cases of malignant transformation of GCTB with denosumab treatment. We present an extremely rare clinical case of malignant transformation of GCTB, presumably after denosumab therapy, for which histological material was reviewed at the Pathology Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

Keywords: giant cell tumor of bone; denosumab; sarcomatous transformation; osteosarcoma

For Citation: Grigory S. Chernobrovkin, Dmitry V. Rogozhin, Arina D. Petrova. Malignant transformation of giant cell tumor of bone (GCTB). Clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1209-1214. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1209-1214

ских клеток. Небольшая часть случаев является злокачественными [1]. Локальная агрессивность данной опухоли достигается за счет избыточной резорбции окружающей опухоль костной ткани остеокластоподобными клетками. Этиология ГКО достоверно неизвестна, но выявлено, что в большинстве случаев (92–96 %) данная опу-

холь обнаружена у пациентов с мутацией гена H3F3A [3–5], кодирующего вариант гистона H3.3 (H34W), также известны сообщения о возникновении ГКО на фоне некоторых заболеваний, таких как болезнь Педжета [6] и синдром Горлина-Гольца [7]. Появились возможные доказательства того, что опухолевые клетки происходят из остеобластного дифферона, т. к. стромальные клетки синтезируют пре-маркеры остеобластов, в частности, щелочную фосфатазу, транскрипты RUNX2, SP7. Терапия данной опухоли включает в себя как хирургические, так и консервативные методы лечения (фармакотерапия и лучевая терапия). При консервативной терапии в последнее время все чаще используется деносумаб. Данный препарат представляет собой моноклональные человеческие антитела, которые имеют способность селективно связываться с мембранным белком RANKL, т. е. фактически является синтетическим аналогом остеопротегерина, препятствуя образованию комплекса RANK/RANKL и блокируя трансформацию моноцитов в остеокластоподобные клетки, вследствие чего снижая резорбцию костной ткани. Он обладает рядом неоспоримых преимуществ, например: снижает вероятность проведения обширного хирургического вмешательства, ассоциируется с быстрым и клинически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома, уменьшает риск развития рецидива заболевания. Несмотря на это стали регистрироваться случаи [2], когда злокачественная трансформация происходила без применения лучевой терапии (лучевая терапия — один из возможных факторов злокачественной трансформации новообразования [8]), что наводит на мысль о вероятной роли деносумаба в данном процессе. В пользу этой теории говорит то, что было изучено влияние RANKL на различные факторы, тем или иным путем влияющие на пролиферацию и онкогенез клеток остеобластической линии дифференцировки. Заслуживает внимания, что RANKL положительно влияет на экспрессию гена семафорина 3А (SEMA3A), одна из ролей которого предположительно подразумевает блокировку излишней пролиферации остеобластов. Делеция данного гена вызывает аномальный рост костной и хрящевой тканей. Выявлена прямая зависимость экспрессии ядерного фактора IB (NFIB), снижающего восприимчивость клетки к ядерным онкогенам, от наличия RANKL [9]. В настоящее время взаимосвязь злокачественной трансформации ГКО с приемом деносумаба не доказана, и следует уточнить, что частота этого явления на фоне лечения деносумабом и без применения лучевой терапии в настоящее время составляет около 1 % [10]. Однако нужно иметь в виду, что всегда есть вероятность наличия злокаче-

ственных клеток в новообразовании до терапии деносумабом, а злокачественная трансформация ГКО может быть обнаружена уже после начала лечения данной опухоли, что требует дальнейших исследований. Описанный ниже клинический случай является одним из редких вариантов, когда злокачественная трансформация ГКО с очень высокой долей вероятности произошла уже на фоне приема деносумаба.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 22 лет, при первичном обращении предъявляла жалобы на боль в правом тазобедренном суставе с иррадиацией в коленный сустав. Анамнез: боль в правом тазобедренном суставе с иррадиацией в коленный сустав появилась в 2019 г., тогда же по месту жительства был выставлен диагноз «фиброзная дисплазия». В 2021 г. отметила усиление болевого синдрома, по данным МРТ исследования (рис. 1–2), отмечено новообразование верхней трети правой бедренной кости с неровными краями, размером 70 × 28 мм, распространяющееся на шейку и большой и малый вертелы.

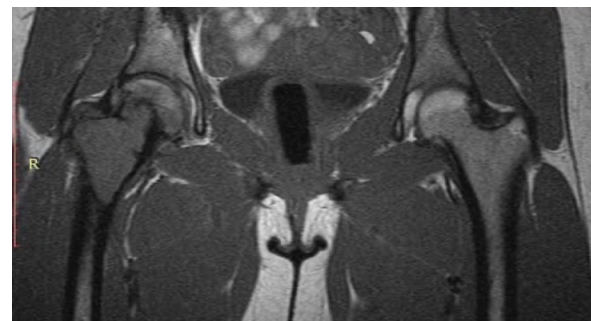


Рис. 1. МРТ-исследование (T1) (09.2021): отмечается наличие мягкотканного новообразования с неровными контурами в верхней трети правой бедренной кости с распространением на шейку и вертелы. Кортикальный слой кости истончен
Fig. 1. MRI examination (T1) (09.2021): The presence of a soft tissue neoplasm with uneven contours in the upper third of the right femur with extension to the neck and trochanter is noted. The cortical layer of the bone is thinned

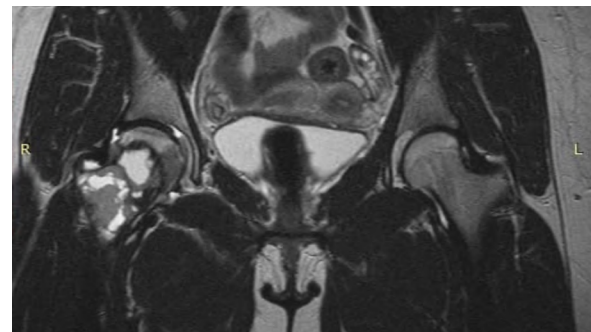


Рис. 2. МРТ-исследование (T2) (09.2021): отмечается неоднородность структуры (с участками изо- и гиперинтенсивного сигнала) новообразования верхней трети правой бедренной кости
Fig. 2. MRI examination (T2) (09.2021): The heterogeneity of the structure (with areas of iso- and hyperintensive signal) of the neoplasm of the upper third of the right femur can be seen

Пациентке была выполнена биопсия образования верхней трети правой бедренной кости, при гистологическом исследовании была выявлена ГКО. В декабре 2021 г. было предложено начать лечение препаратом Эксджива (Деносумаб) 120 мг с введением его подкожно с периодичностью 1, 8, 15, 29 дни после начала лечения, а далее — 1 раз в 28 дней на фоне приема препаратов кальция с контрольным обследованием через 3 мес. В марте-апреле 2022 г. при повторном обследовании, по данным КТ и МРТ (рис. 3) исследований, была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров новообразования и появления патологического перелома.

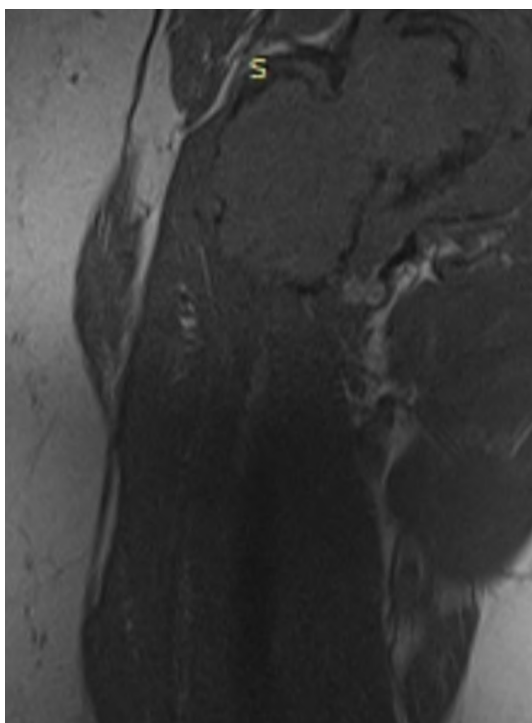


Рис. 3. МРТ-исследование (T1): определяется объемное мягкотканное новообразование верхней трети бедренной кости неправильной формы, неоднородной структуры (с участками гипо- и изотенсивного сигнала) с распространением на головку, шейку, большой вертел, проксимальную часть диафиза и суставные сумки. Отмечаются инфильтративные изменения (отек) окружающих мягких тканей

Fig. 3. MRI examination (T1): A volumetric soft tissue neoplasm of the upper third of the femur of irregular shape and heterogeneous structure (with areas of hypo- and isotensive signal) with extension to the head, neck, greater trochanter, proximal part of the diaphysis and articular bags is detected. Infiltrative changes (edema) of the surrounding soft tissues are noted

После анализа вышеперечисленных данных, было показано и проведено хирургическое лечение, которое заключалось в резекции правой бедренной кости с онкологическим эндопротезированием тазобедренного сустава, оперативное вмешательство было проведено в апреле. Тогда же было выполнено КТ-исследование грудной клетки, при котором было выявлено, что в обоих легких имеются множественные очаги неправильной формы, размерами до 12 мм, соответствующие картине множественных метастазов (рис. 4).



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. Видны множественные очаги с неровными нечеткими контурами, средней и высокой интенсивности размером до 12 мм, соответствующие метастатическому поражению

Fig. 4. Chest computed tomography with contrast. Multiple foci of uneven, indistinct contours, of medium and high intensity, up to 12 mm in size, corresponding to a metastatic lesion, are visible

При МР-исследовании головного мозга выявлены множественные гипervasкулярные образования в коре полушарий и в оболочках базальных отделов правой лобной доли, которые наиболее вероятно являются метастазами. В июне пациентке была выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого с дальнейшим гистологическим исследованием операционного материала. В связи с явной неэффективностью монотерапии деносумабом с июля пациентка получала деносумаб по прежней схеме, который был дополнен химиотерапией ифосфамидом и доксорубицином с контрольным проведением КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. В июле 2022 г. материалы опухоли были направлены на пересмотр в патологоанатомическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В октябре 2022 г. после 3 курсов химиотерапии состояние пациентки улучшилось, по данным КТ отмечалась стабилизация патологического процесса. Рекомендовано проведение ПХТ по схеме GemTax (гемцитабин 900 мг/м² + доцетаксел 100 мг/м²) и осуществлено 2 курса ПХТ. По данным ПЭТ-КТ, от апреля 2023 г. — прогрессирование процесса.

Морфологическое исследование

При первой биопсии (ноябрь 2021 г., до начала лечения деносумабом) и дальнейшем морфологическом исследовании материала правой бедренной кости (рис. 5) определяется типичная гистологическая картина ГКО: опухоль состоит из округлых и овоидных неопластических клеток, лежащих в матриксе, лишенном фиброзного компонента, также присутствуют хаотично расположенные многоядерные остеокластоподобные клетки. При дальнейшем ИГХ-исследовании с антителом к G34W выявлена его тотальная экспрессия опухолевыми клетками (рис. 6).

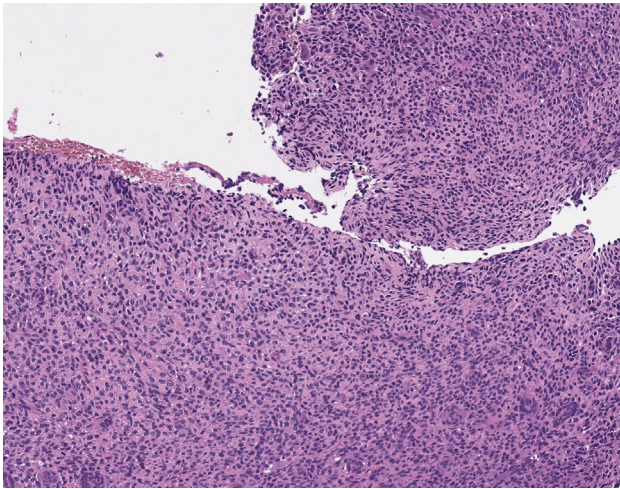


Рис. 5. (11.2021) Окраска: гематоксилин-эозин. Фрагменты опухоли, гистологическое строение которой характеризуется наличием неопластических мононуклеарных клеток с округлыми ядрами и гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток, расположенных хаотично. Ув. 400

Fig. 5. (11.2021) Staining: hematoxylin and eosin. Fragments of a tumor whose histological structure is characterised by the presence of neoplastic mononuclear cells with rounded nuclei and giant multinucleated osteoclast-like cells arranged randomly. $\times 400$

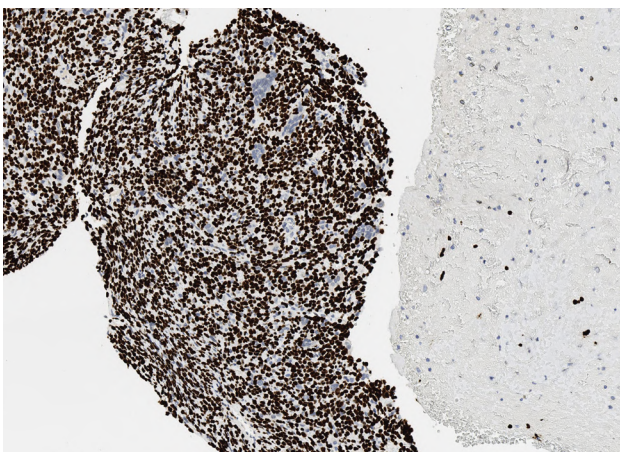


Рис. 6. При иммуногистохимическом исследовании гистологического материала первой биопсии на H34W выявлена его полная экспрессия неопластическими клетками. Ув. 400

Fig. 6. Immunohistochemical examination of the histological material from the first biopsy on H34W showed its complete expression by neoplastic cells. $\times 400$

Все вышеперечисленные обстоятельства указывают на то, что данный биопсийный материал представляет собой конвенциональную ГКО, не имеющую очевидных признаков злокачественности.

При гистологическом исследовании операционного материала после резекции правой бедренной кости (на тот момент деносумаб был введен 6 раз) были выявлены изменения в строении новообразования (рис. 7, приложение online).

Рост опухоли стал инвазивным, разрушая трабекулы кортикального слоя кости и инфильтрируя окружающие мягкие ткани, увеличилось количество митотических фигур в неопластических клетках (до 5 митозов на 10 полей зрения),

все эти признаки свидетельствуют о возможной злокачественной трансформации ГКО. При ИГХ-исследовании данного материала обнаружено, что экспрессия G34W в некоторых участках опухоли отсутствует, что так же косвенно свидетельствует о злокачественной трансформации (рис. 8, приложение online).

Гигантские остеокластоподобные клетки не выявляются, что типично для гистологической картины состояния после терапии деносумабом. Важно отметить, что среди опухолевых клеток появились очаги остеогенеза, что может свидетельствовать как о неполном ответе на терапию деносумабом, так и злокачественном перерождении опухоли с изменением свойств опухолевых клеток. При гистологическом исследовании операционного материала после атипичной резекции верхней доли правого легкого гистологическое строение метастазов соответствовало классической остеосаркоме (рис. 9, приложение online).

На это указывает большое количество митозов (10 и более на 10 полей зрения), наличие патологического остеоида, представленного примитивно построенными костными трабекулами и участков хрящевой дифференцировки. Неопластические клетки имеют выраженный полиморфизм, морфологических признаков гигантоклеточной опухоли не обнаружено. Все эти данные соответствуют одному из сценариев злокачественного перерождения ГКО — саркоматозной трансформации.

Обсуждение

Ведущим методом диагностики ГКО является патологоанатомическое исследование материала. При его выполнении важно учитывать, что опухоль состоит из двух компонентов: неопластические мононуклеарные и многоядерные гигантские остеокластоподобные клетки. Неопластические клетки сравнительно мелкие, их морфологическое строение различается в зависимости от окружающих структур: в матриксе, лишенном фиброзного компонента, они могут иметь округлую или овальную форму, при его обилии они чаще имеют веретенообразную форму. В связи с данной особенностью неопластических клеток, при окраске препарата гематоксилином и эозином их бывает трудно отличить от макрофагов, что может потребовать ИГХ-исследования. Гигантские клетки имеют достаточно большие размеры, по сравнению с остеокластами и количество ядер в них может достигать более 50 [11], что является важным морфологическим признаком ГКО. В настоящее время наиболее точным (в 93–97 % случаев) дифференциальным иммуногистохимическим

критерием конвенциональной ГКО является исследование гистологического материала с антителом к G34W, который будет положительным при специфической для данного новообразования мутации гена H3F3A, как это видно при ИГХ-исследовании биопсийного материала от ноября 2021. В контексте исследования операционного материала от весны 2022 г. крайне важно понимать разницу между изменениями опухоли при полном ответе на терапию деносумабом и признаками злокачественной трансформации ГКО. Довольно часто на фоне лечения данным препаратом встречается полная потеря морфологических особенностей ГКО, включая полную элиминацию многоядерных остеокластоподобных клеток из очага поражения, изменение формы неопластических клеток преимущественно на веретенообразную и появление вновь образованных костных балок. Гистологическое строение опухоли может имитировать фиброзную дисплазию, неосифицирующую фиброму, центральную остеосаркому низкой степени злокачественности и некоторые другие поражения. Вышеописанные изменения при лечебном патоморфозе могут привести к ошибочному диагнозу, решающую роль в данном вопросе играет выявление усиленной пролиферации опухолевых клеток, а также прямые признаки их озлокачествления (атипичные митозы, ядерная и клеточная атипия) [13–14] и полная или частичная потеря экспрессии H34W опухолевыми клетками при ИГХ-исследовании [12].

Заключение

Несмотря на доказанную эффективность деносумаба при лечении ГКО, на фоне такой терапии предположительно имеется вероятность ее злокачественной трансформации, что требует проведения более глубокого анализа для доказательства или опровержения данной взаимосвязи. Таким образом, при терапии ГКО деносумабом важен постоянный контроль за состоянием пациента для предотвращения вышеописанных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал

информированное согласие на публикацию своих данных / Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent for the publication of his data. Informed consent for publication of the data was obtained.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Чернобровкин Г.С. — написание текста статьи, анализ данных;

Рогожин Д.В. — просмотр биопсийного и операционного материала, редактирование текста статьи;

Петрова А.Д. — сбор данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Chernobrovkin G.S. — drafted the article and analyzed the data;

Rogozhin D.V. — viewed the biopsy and surgical material, revised the text of the article;

Petrova A.D. — collected the data.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2020.
2. Broehm C.J., Garbrecht E.L., Wood J., Bocklage T. Two cases of sarcoma arising in giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Case Rep Med.* 2015; 2015: 767198.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/767198>.
3. Behjati S., Tarpey P.S., Presneau N., et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013; 45: 1479-1482.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2814>.
4. Presneau N., Baumhoer D., Behjati S., et al. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics. *J Pathol Clin Res.* 2015; 1: 113-123.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cjp2.13>.
5. Khazaei S., De Jay N., Deshmukh S., et al. H3.3 G34W Promotes growth and impedes differentiation of osteoblast-like mesenchymal progenitors in giant cell tumor of bone. *Cancer Discov.* 2020; 10(12): 1968-1987.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0461>.
6. Verma V., Puri A., Shah S., et al. Giant cell tumor developing in paget's disease of bone: a case report with review of literature. *J Orthop Case Rep.* 2016; 6(4): 103-107.-DOI: <https://doi.org/10.13107/jocr.2250-0685.594>.
7. Borgers A., Peters S., Sciort R., De Smet L. Giant cell tumor of distal phalanx in an adolescent with Goltz-Gorlin syndrome. *Genet Couns.* 2014; 25(4): 445-51.

8. Musharbash F.N., Edelstein A., El Abiad J.M., et al. Risk of malignant transformation of giant cell tumors of bone is 8 times lower with megavoltage vs. orthovoltage radiation therapy. Agarwal M., ed. *Sarcoma*. 2022; 2022: 1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7216296>.
9. Mori K., Berreur M., Blanchard F., et al. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) directly modulates the gene expression profile of RANK-positive Saos-2 human osteosarcoma cells. *Oncol Rep*. 2007; 1365-1371.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.18.6.1365>.
10. van Langevelde K., Cleven A.H.G., Navas Cañete A., et al. Malignant transformation of giant cell tumor of bone and the association with denosumab treatment: a radiology and pathology perspective. *Sarcoma*. 2022; 2022: 3425221.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3425221>.
11. Hartmann W., Harder D., Baumhoer D. Giant cell-rich tumors of bone. *Surg Pathol Clin*. 2021; 14(4): 695-706.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.06.010>.
12. Tariq M.U., Umer M., Khan Z., et al. Spectrum of histological features of Denosumab treated Giant Cell Tumor of Bone; potential pitfalls and diagnostic challenges for pathologists. *Ann Diagn Pathol*. 2020; 45: 151479.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151479>.
13. Roitman P.D., Jauk F., Farfalli G.L., et al. Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *Hum Pathol*. 2017; 63: 89-97.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.02.008>.
14. Yoshida K.I., Nakano Y., Honda-Kitahara M., et al. Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone. *Mod Pathol*. 2019; 32(12): 1751-1761.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0318-5>.

Поступила в редакцию / Received / 01.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Григорий Сергеевич Чернобровкин / Grigory S. Chernobrovkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6033-0349>, SPIN: 1436-2271.

Дмитрий Викторович Рогожин / Dmitry V. Rogozhin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN: 8742-7598.

Арина Дмитриевна Петрова / Arina D. Petrova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8688-1518>.





© Э.М. Мамижев, П.В. Балахнин, Д.И. Румянцева, В.И. Малькевич,
А.К. Носов

Клинический случай: чрескожная транслумбальная пункция и эмболизация лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) — эффективный метод лечения лимфорей после забрюшинной лимфаденэктомии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Eldar M. Mamizhev, Pavel V. Balakhnin, Darya I. Rumiantseva, Vasily I. Malkevich,
Alexander K. Nosov

Clinical Case: Percutaneous Translumbar Puncture and Embolization of Lymphatic Ducts under the Control of Flat-Detector Computed Tomography (FDCT) — an Effective Method for the Treatment of Lymphorrhea after Retroperitoneal Lymphadenectomy

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

Интранодальная лимфангиография с чрескожной лимфатической эмболизацией является на сегодняшний день перспективным методом лечения обильной послеоперационной лимфорей. Нами приведено два успешных клинических случая лечения хилёзного асцита у пациентов после забрюшинной лимфаденэктомии по поводу герминогенной опухоли яичка. В обоих случаях достигнуто стойкое купирование осложнения со значительным улучшением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: лимфорей; лимфангиография; эмболизация; забрюшинная лимфаденэктомия; герминогенные опухоли яичка

Для цитирования: Мамижев Э.М., Балахнин П.В., Румянцева Д.И., Малькевич В.И., Носов А.К. Клинический случай: чрескожная транслумбальная пункция и эмболизация лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) — эффективный метод лечения лимфорей после забрюшинной лимфаденэктомии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1215-1222. -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1215-1222

✉ Контакты: Мамижев Эльдар Мухамедович, mamijev@mail.ru

Intranodal lymphangiography with percutaneous lymphatic embolization is currently a promising method for the treatment of profuse postoperative lymphorrhea. We present two successful clinical cases of treatment of chylous ascites in patients following retroperitoneal lymphadenectomy for testicular germ cell tumor. In both cases, stable relief of the complication was achieved with a significant improvement in the patients' quality of life.

Keywords: lymphorrhea; lymphangiography; embolization; retroperitoneal lymphadenectomy; testicular germ cell tumors

For Citation: Eldar M. Mamizhev, Pavel V. Balakhnin, Darya I. Rumiantseva, Vasily I. Malkevich, Alexander K. Nosov. Clinical case: percutaneous translumbar puncture and embolization of lymphatic ducts under the control of flat-detector computed tomography (FDCT) — an effective method for the treatment of lymphorrhea after retroperitoneal lymphadenectomy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1215-1222. (In Rus). -DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1215-1222

Введение

Лимфорей представляет собой истечение серозной либо изоосмотической жидкости беложёлтого цвета из повреждённой лимфатической сети и может развиваться после различных видов оперативных вмешательств, таких как гастрэктомию, панкреатодуоденальная резекция, резекция почки и нефрэктомия, цистэктомия, простатэктомия, а также забрюшинная лимфаденэктомия у пациентов с герминогенными опухолями

яичка [1]. Частота лимфорей, по данным разных источников, достигает почти до 30 % [2]. Тем не менее в большинстве публикаций сообщают о развитии лимфорей после проведения забрюшинной лимфаденэктомии в 2–7 % случаев [3]. Помимо ощущения субъективного дискомфорта пациента нарастающая лимфорей сопровождается обезвоживанием организма, гипопроотеинемией и развитием иммунологической дисфункции [4]. Консервативное лечение в виде диетотерапии с повышенным содержанием белка и ограничением

водной нагрузки, парентерального питания и абдоминального парацентеза, как правило, является эффективным у большинства пациентов [4, 5]. Однако при частых рецидивах и обильной непрекращающейся лимфореурее необходимо прийти к хирургическому этапу лечения данного осложнения [5]. Мы сообщаем о двух случаях успешной интранодальной паховой лимфангиографии с последующей чрескожной транслумбальной пункцией и эмболизацией поясничного лимфатического ствола на стороне повреждения под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) у пациентов с герминогенными опухолями яичка после забрюшинной лимфаденэктомии, осложненной массивным хилезным асцитом.

Клинический случай № 1

У 54-летнего мужчины была выявлена герминогенная семинозная опухоль правого яичка (ГСОЯ), по поводу которой было проведено лечение в объёме орхофуникулэктомии справа. Пациент был оставлен под динамическое наблюдение онколога по месту жительства. Спустя три года, было выявлено увеличение аортокавального лимфатического узла до 3 см в наибольшем диаметре (сT1N2M0 S0, IIb ст.). Учитывая полученные данные, было проведено оперативное лечение в объёме лапароскопической забрюшинной лимфаденэктомии (ЛС-ЗЛАЭ). Послеоперационный период проходил гладко, пациент выписан на 5-е послеоперационные сутки. Через две недели после ЛС-ЗЛАЭ пациент отметил жалобы на чувство тяжести и увеличение живота. По данным КТ органов брюшной полости (ОБП), выявлено скопление жидкости объёмом до 1800 мл. Пациент был госпитализирован для проведения дренирования брюшной полости и дообследования. Биохимическое исследование отделяемого из дренажа соответствовало лимфе, был поставлен диагноз напряжённого хилёзного асцита. Больной получал консервативное лечение и был отпущен с дренажом под амбулаторное наблюдение хирурга по месту жительства. Спустя 1 месяц, наблюдалось сохранение хилёзного асцита. Пациенту была выполнена диагностическая лапаротомия, санация и редренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде сохранялась лимфорея без положительной динамики. За сутки по дренажу отходило до 800 мл. Консервативное лечение включало диету с высоким содержанием белка (жидкий яичный белок 500 мл в сутки). Учитывая вышеизложенное, было принято решение о проведении интранодальной паховой лимфангиографии с последующей попыткой эмболизации места утечки лимфы.

Описание процедуры. В условиях рентгеноперационной под местной анестезией 1 % лидокаина 10 мл в положении пациента на спине

под УЗК (Aloka, Hitachi, Япония) иглой Chiba 22G (Cook Medical, США) выполнена пункция лимфатического узла левой паховой области с позиционированием кончика иглы в области кортикомедуллярного перехода. Под контролем рентгеноскопии с использованием многофункциональной ангиографической установке Artis Zee Flor (Siemens, Форххайм, Германия) в иглу в течение 25 мин. медленно введено 5 мл масляного рентгеноконтрастного препарата для лимфографии липиодол (Lipiodol Ultrafluid, Herbert, Франция). По аналогичной методике проведена лимфангиография лимфатического узла правой паховой области. Выполнено несколько рентгенографических снимков, фиксирующих этапы прохождения контрастного препарата по лимфатической сети таза. На 35 мин. наблюдения в проекции L5 было отмечено начало контрастирования проксимальной части левого поясничного лимфатического ствола, т. е. лимфатического ствола на стороне предполагаемого повреждения лимфатической системы (рис. 1).

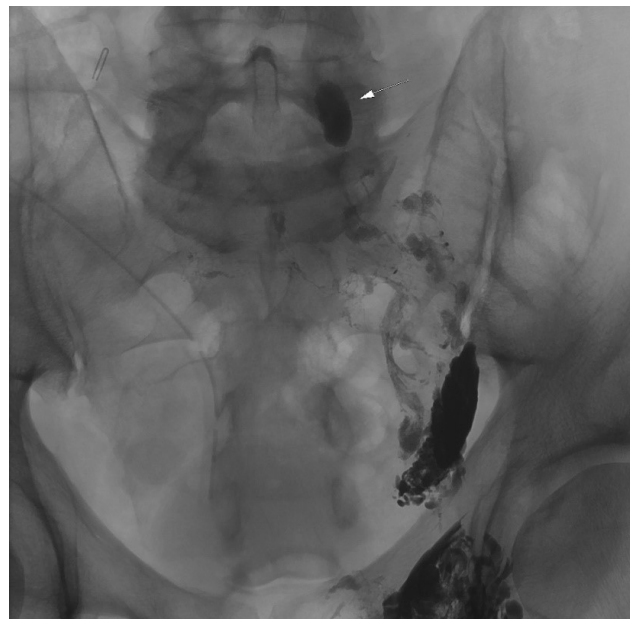


Рис. 1. Этап проведения паховой интранодальной лимфангиографии: в проекции L5 слева отмечается начало контрастирования левого поясничного лимфатического ствола (стрелка)

Fig. 1. Stage of inguinal intranodal lymphangiography: the left L5 projection shows the beginning of contrast enhancement of the left lumbar lymphatic trunk (arrow)

Пациент был помещен в положение лежа на животе. Выполнена ПДКТ в течение 6,6 сек. в режиме DynaCT 6sDCT Body с последующей реконструкцией изображений на рабочей станции Syngo Workplace (Siemens, Германия), оснащенной пакетом InSpace (Siemens, Германия) (рис. 2, а). С использованием алгоритма трехмерной навигации iGuide Needle Guidance (Siemens, Германия) на рабочей станции построена безопасная траектория чрескожной транслумбальной пункции

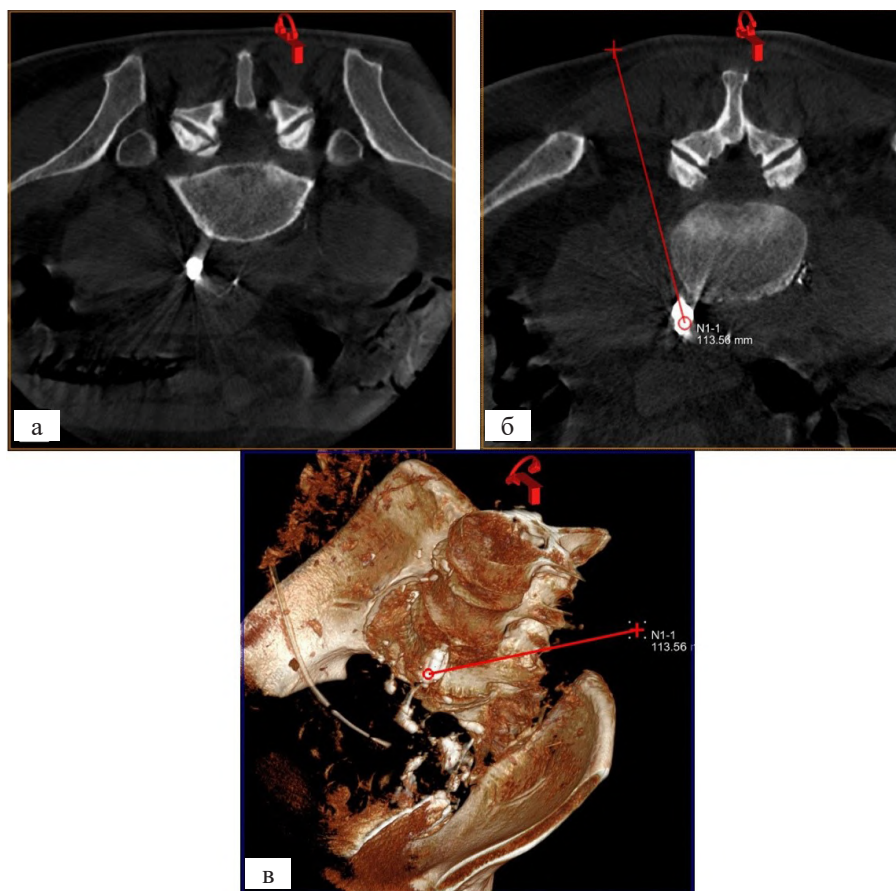


Рис. 2. а) ПДКТ без дополнительного контрастирования в положении пациента на животе: Визуализируется начало левого поясничного лимфатического ствола; б) Построение траектории таргетирования на рабочей станции Syngo Workplace (Siemens, Германия) — представлена реконструкция косых срезов; в) 3D-реконструкция таза и траектории таргетирования левого поясничного лимфатического ствола. Данные передаются в стереотаксическое пространство ангиографической установки и отражаются на мониторах в рентгеноперационной в режиме дополненной рентгеноскопии

Fig. 2. а) PDCT without additional contrast with the patient in prone position: The beginning of the left lumbar lymphatic trunk is visualized; б) Construction of a targeting trajectory on the Syngo Workplace workstation (Siemens, Germany) — reconstruction of oblique sections is presented; в) 3D reconstruction of the pelvis and the targeting trajectory of the left lumbar lymphatic trunk. The data are transmitted to the stereotactic room of the angiographic unit and displayed on monitors in the cath lab in augmented fluoroscopy mode

ции левого поясничного лимфатического ствола (рис. 2, б). Траектория таргетирования передана в стереотаксическое пространство ангиографической установки для проведения чрескожной пункции в режиме реального времени (рис. 2, в).

Под местной анестезией 1 % раствором лидокаина 10 мл с использованием траектории таргетирования, отражающейся на рентгеноскопических мониторах в рентгеноперационной (режим дополненной рентгеноскопии), была выполнена чрескожная пункция целевого сегмента лимфатического протока иглой Chiba 18G (Cook Medical, США) и получена хилёзная жидкость, поступающая в иглу под небольшим давлением (рис. 3, а). Выполнена серия снимков с одновременным введением в иглу 5 мл липиодола (Lipiodol Ultrafluid, Herbert, Франция). На рентгенограммах в проекции L3 выявлено расширение левого поясничного лимфатического ствола до 20 мм, что расценивалось как участок экстравазации (рис. 3, б). При тугом заполнении отмечалось поступление контрастного препарата в свободную брюшную полость (рис. 3, в).

В связи с этим через пункционную иглу по проводнику ZIPwire (Boston Scientific, США) в среднюю треть левого поясничного лимфатического ствола была установлена система микродоступа Neff NPAS (Cook Medical, США) (рис. 4, а). Через Neff NPAS выполнена эмболизация левого поясничного лимфатического ствола на протяжении с использованием металлических спиралей Interlock (Boston Scientific, США) (рис. 4, б). Дополнительно в пространство между спиралью введена эмболизирующая смесь, состоящая из 2 мл липиодола (Lipiodol Ultrafluid, Herbert, Франция) и 2 мл гистакрила (Histoacryl, B Braun, Германия). Интродьюсер Neff NPAS удален. Выполнена контрольная ПДКТ и обзорная рентгенография (рис. 4, в).

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдали. Лимфорей купирована на третьи сутки, дренаж удалён. Далее пациент оставлен под динамическое наблюдение, согласно стандартам лечения пациентов, с ГСОЯ. При контрольном обследовании через 4 мес. жалоб нет, МСКТ картина органов брюшной полости без патологии.

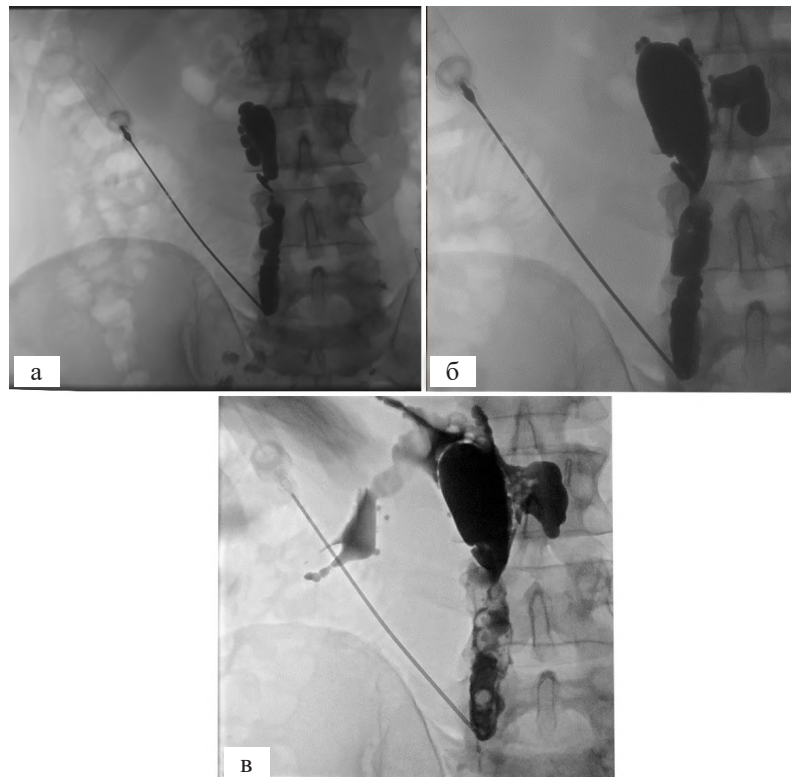


Рис. 3. а) Пункция проксимальной части левого поясничного лимфатического ствола под контролем рентгеноскопии с последующим введением контрастного препарата; б) при дальнейшем введении контрастного препарата отмечается участок отчетливой экстравазации; в) при тугом заполнении контраст поступает в свободную брюшную полость

Fig. 3. a) Puncture of the proximal part of the left lumbar lymphatic trunk under fluoroscopic control with subsequent administration of contrast; б) with further administration of contrast, an area of marked extravasation is noted; в) the contrast enters the free abdominal cavity when tightly filled.

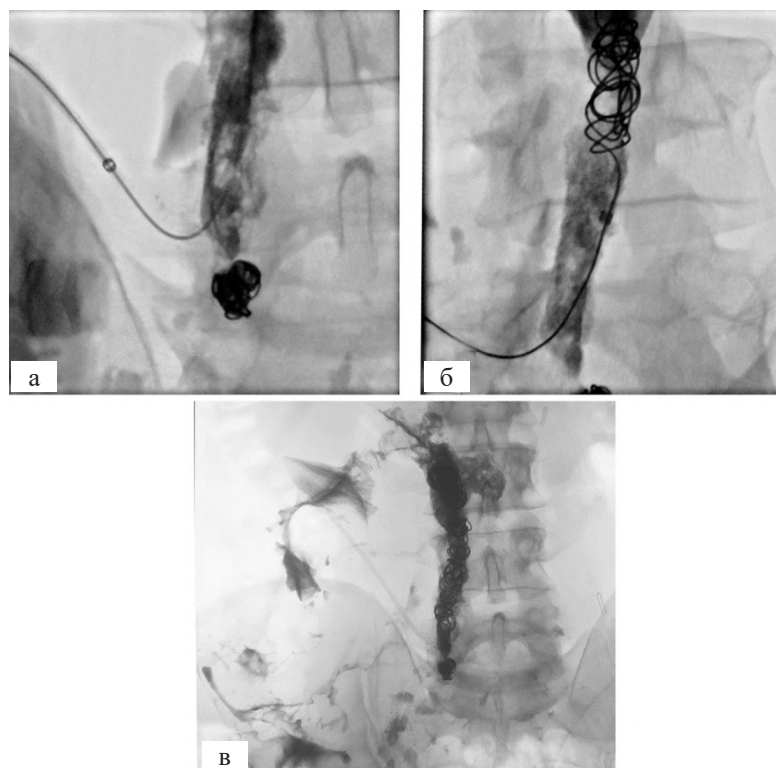


Рис. 4. а) Этап катетеризации левого поясничного лимфатического ствола системой для микродоступа Neff NPAS (Cook Medical, США); б) этап проведения спирали в левый поясничный лимфатический ствол; в) обзорная рентгенограмма после эмболизации: видно компактное расположение спиралей в зоне лимфатической утечки, а также в левом поясничном лимфатическом стволе на протяжении

Клинический случай № 2

У 38-летнего мужчины была выявлена герминогенная несеминозная опухоль левого яичка (ГНОЯ, сT2N2M0 S0, IIВ ст.), по поводу которой он получил комплексное лечение в объеме орхофуникулэктомии слева, 3-х циклов полихимиотерапии по схеме «ВЕР» и робот-ассистированной лимфаденэктомии (РА-ЗЛАЭ). Через две недели после РА-ЗЛАЭ пациент отметил жалобы на тяжесть, увеличение живота в объеме и ощущение «жидкости в животе». При выполнении КТ ОБП был выявлен предположительно лимфоидный экссудат объемом приблизительно до 2,5 л. Согласно данным биохимического анализа содержимого, отделяемого по дренажу, пациенту был поставлен диагноз хилёзный асцит, произведено дренирование брюшной полости. По установленному дренажу отмечалось ежедневное отхождение до 900 мл экссудата без положительной динамики на протяжении двух недель на фоне консервативного лечения в виде снижения водной нагрузки, белкового питания и внутривенного введения альбумина. Учитывая вышеизложенное, было принято решение о проведении интранодальной паховой лимфангиографии с последующей попыткой эмболизации места утечки лимфы.



Рис. 5. При интранодальной лимфангиографии левого пахового лимфоузла на 20 мин. определяется участок экстравазации контрастного препарата в проекции L3-L4 слева (стрелка)
Fig. 5. Intranodal lymphangiography of the left inguinal lymph node for 20 minutes shows the area of contrast extravasation in the left L3-L4 projection (arrow)

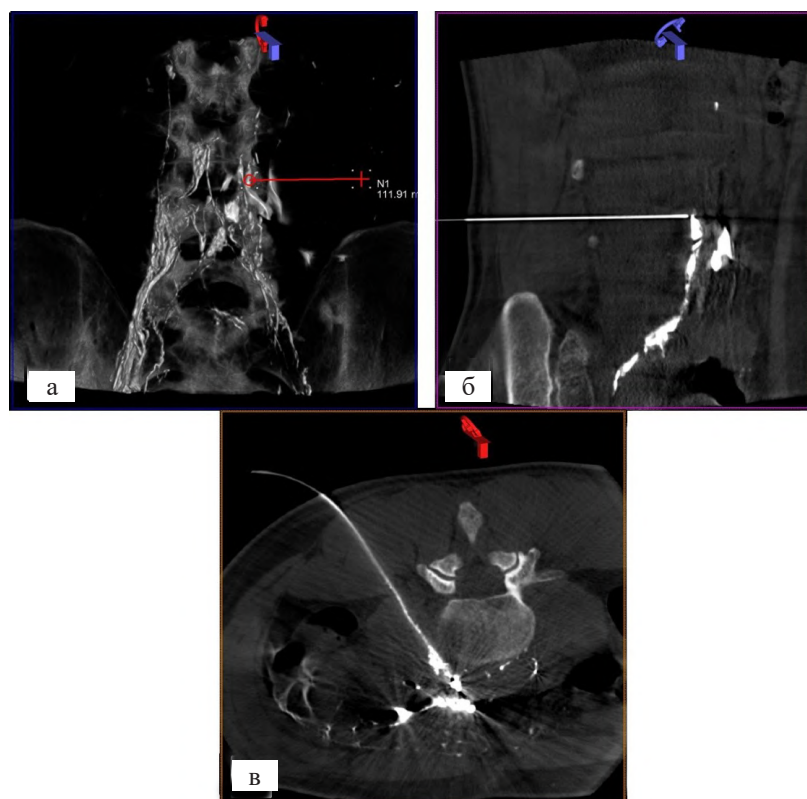


Рис. 6. а) 3D-реконструкция лимфатических протоков с построением траектории таргетирования участка экстравазации, прилежащего к левому поясничному лимфатическому стволу. Изображение и траектория передаются в стереотаксическое пространство ангиографической установки и отражаются на мониторах в рентгеноперационной в режиме дополненной рентгенооскопии; б) ПДКТ-контроль этапа пункции поврежденного левого поясничного лимфатического протока в месте утечки лимфы; в) ПДКТ-контроль распределения клеевого композита Onyx18 (EV3, США) после его введения в зону утечки

Fig. 6. а) 3D reconstruction of the lymphatic ducts with construction of a trajectory for targeting the extravasation site adjacent to the left lumbar lymphatic trunk. The image and trajectory are transmitted to the stereotactic space of the angiographic unit and reflected on the monitors in the cath lab in augmented fluoroscopy mode; б) PDCT control of the stage of puncture of the damaged left lumbar lymphatic duct at the site of lymph leakage; в) PDCT control of the distribution of Onyx18 adhesive composite (EV3, USA) after its introduction into the leakage area

Описание процедуры. По ранее описанной методике выполнена двухсторонняя интранодальная паховая лимфангиография до появления на 20 мин. участка экстравазации контрастного препарата в проекции L3-L4 слева (рис. 5). В положении пациента на животе выполнена ПДКТ по описанной выше методике и построена траектория таргетирования (рис. 6, а). С использованием программного пакета для 3D-навигации iGuide Needle Guidance (Siemens, Германия) выполнена пункция поврежденного левого поясничного лимфатического протока в месте утечки лимфы иглой Chiba 18G (рис. 6, б). Через пункционную иглу по проводнику ZIPwire (Boston Scientific, США) в левый поясничный лимфатический ствол установлена система микродоступа Neff NPAS (Cook Medical, США). Через Neff NPAS выполнена эмболизация зоны утечки лимфы с использованием металлических спиралей Interlock (Boston Scientific, США). Дополнительно в пространство между спиралями введено 1,5 мл клеевого композита Onyx18 (EV3, США) (рис. 6, в). Интродьюсер Neff NPAS удален. Выполнена контрольная ПДКТ.

Послеоперационный период проходил гладко. Отмечена положительная динамика в виде купирования лимфореи. Дренаж был убран на третьи сутки после операции. Согласно стандартам лечения пациентов с ГНОЯ, пациент был оставлен под динамическое наблюдение 1 раз в три мес. в течение первого года в объёме измерения онкомаркёров, УЗИ ОБП, органов малого таза и паховых областей. При контрольном обследовании через 3 мес. жалоб нет, МСКТ картина органов брюшной полости без патологии.

Обсуждение

В оперативной урологии и онкоурологии лимфорея является достаточно редким нежелательным явлением в послеоперационном периоде, однако может сопровождаться тяжёлыми метаболическими расстройствами ослабленного организма особенно у онкологических пациентов. Первым этапом при классическом ведении пациента служит переход на полностью парентеральное питание, однако подобный подход противоречит современным принципам протоколов Fast-track и ERAS и при отсутствии комплексного подхода к лечению приводит скорее к нежелательным последствиям [6]. Использование аналогов соматостатина за счёт их влияния на центральную нервную систему, поджелудочную железу и желудочно-кишечный тракт также является стандартом консервативного лечения и приводит к положительному результату в 60–70 % случаев [4, 6]. Достоверно на сегодняшний день механизм уменьшения лимфотока соматостати-

ном полностью так и не выяснен, но одна из гипотез заключается в возможности гормона снижать всасывание триглицеридов из кишечника и ингибировать лимфатический поток после прохождения через печень под влиянием блуждающего нерва [7].

В качестве интраоперационной профилактики лимфореи некоторые исследователи утверждают, что ультразвуковая энергия может оказаться наиболее эффективной [8]. Исследование L. Lu и соавт. показало значимую пользу ($p < 0,0001$) использования ультразвуковой диссекции в отношении развития лимфореи и снижения случаев дренирования. В эксперименте, проведенном F.J. Gallo и соавт., было обнаружено, что ультразвуковой скальпель обладал достаточной силой, чтобы облитерировать грудной проток в случаях хилезного асцита. Однако клиническое исследование, представленное A. Adwani и S.R. Ebbs, не выявило никакой пользы между ультразвуковой энергией и электрокоагуляцией [9]. Обработка зоны оперативного вмешательства фибриновым клеем перед уходом из раны также была предложена с целью герметизации протекающих капилляров и устранения «мертвого пространства», в котором может произойти скопление жидкости и тем самым способствовать развитию сером и лимфореи. Метаанализ P.A. Carless и D.A. Henry, основанный на клинических исследованиях по данному вопросу при раке молочной железы, не выявил различий в формировании жидкостных скоплений, объёме дренирования или продолжительности госпитализации [10]. В исследовании же W.C. Zheng и соавт. фибриновый клей показал себя статистически значимым ($p = 0,006$) фактором в профилактике послеоперационных лимфокист и лимфореи у пациентов после радикальной простатэктомии.

Визуализация мест подтекания лимфы во время оперативного вмешательства крайне затруднительна и нередко приводит к негативным результатам [1]. Клипирование и перевязка лимфатических сосудов даже опытным хирургом исключительно под контролем зрения крайне субъективны и не всегда может предотвратить обильную лимфорею в послеоперационном периоде. Новые методы лимфатической визуализации и интервенционные методы все чаще используются в диагностике и лечении патологий центральной лимфатической системы и открывают новую область интервенционной радиологии.

Флуоресценция ближнего инфракрасного диапазона (NIRF) с индоцианином зелёным (ICG) используется для визуализации поверхностных лимфатических сосудов. ICG вводится в интересующую область, после чего выполняется динамическая непрерывная визуализация с использованием ближнего инфракрасного излуче-

ния на коже и обнаружением излучения с помощью ICG. К сожалению, этот метод доступен только для подкожных лимфатических сосудов (глубиной до 15 мм) из-за поглощения ближнего инфракрасного света [11], однако некоторыми авторами сообщается о применении ICG в отношении паховых лимфатических узлов [12]. Метод используется для обнаружения лимфатических сосудов для потенциального формирования венолимфатических шунтов и облегчения лимфедемы.

Другим вариантом решения данного вопроса может послужить интранодальная лимфангиография, которая способствует чёткой визуализации лимфатической системы непосредственно во время хирургического вмешательства и обладает высокой вероятностью обнаружения зон утечки лимфы. В 1931 г. Эрнани Монтейро впервые описал «классическую» педальную диагностическую лимфангиографию, осуществляемую путем введения этиодированного масла в мелкий лимфатический сосуд, расположенный между пальцами ног с последующим прослеживанием его движения по лимфатическим сосудам конечностей и таза с помощью рентгенографии. Интранодальная лимфангиография является относительно новым методом, который заключается во введении липиодола (Lipiodol Ultrafluid, Herbet, Франция) непосредственно в паховые лимфатические узлы, что является более простой методикой, применяемой для обнаружения точек утечки лимфы после операций на тазовых органах, брюшной полости и забрюшинном пространстве. Кроме того, данный метод иногда обладает самостоятельным терапевтическим эффектом в отношении купирования лимфорей [13]. По сравнению с традиционной педальной лимфангиографией, требующей изоляции и канюляции лимфатических сосудов стопы, интранодальная лимфангиография занимает меньше времени и ее легче выполнять [14]. Всё больше исследователей сегодня сообщает о пользе интраоперационной лимфангиографии для обнаружения места подтекания у пациентов с послеоперационной лимфореей [12, 15]. Мы также сообщаем об удачном опыте интранодальной лимфангиографии с эмболизацией у двух наших пациентов, который указывает на клиническую пользу данного метода при купировании послеоперационной лимфорей.

Заключение

Проведение интранодальной лимфангиографии с чрескожной лимфатической эмболизацией является эффективным методом лечения послеоперационной лимфорей при отсутствии эффекта на консервативную терапию и может быть ре-

комендовано у пациентов с хилёзным асцитом после ЗЛАЭ по поводу герминогенных опухолей яичка.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and approval of the article.

All authors have approved the final version of the article to be published and agree to take responsibility for all aspects of the work, including proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zheng W.C., Ke Z.B., Wu Y.P., et al. Risk factors for lymphorrhea and lymphocele after radical prostatectomy: a retrospective case-control study. *World J Urol.* 2023; 41(4): 1033-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04321-2>.
- Partin A.W., Wein A.J., Kavoussi L.R., et al. *Campbell walsh wein urology.* 12th Edition - January 21, 2020. Elsevier Health Sciences. Hardback. ISBN: 9780323546423. eBook ISBN: 9780323672276.
- Evans J.G., Spiess P.E., Kamat A.M., et al. Chylous ascites after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: review of the M.D. Anderson experience. *Urol J.* 2006; 176(4): 1463-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.06.016>.
- Lv S., Wang Q., Zhao W., et al. A review of the postoperative lymphatic leakage. *Oncotarget.* 2017; 8(40): 69062-75.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17297>.
- Al-Busafi S.A., Ghali P., Deschênes M., Wong P. Chylous ascites: evaluation and management. *ISRN Hepatology.* 2014; 2014: 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/240473>.

6. Stueven A.K., Kayser A., Wetz C., et al. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: past, present and future. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): 3049.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20123049>.
7. Karaca S, Gemayel G, Kalangos A. Somatostatin treatment of a persistent chyloperitoneum following abdominal aortic surgery. *J Vasc Surg.* 2012; 56(5): 1409-12.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.05.004>.
8. Lu L., Hou Q., Hu Z., et al. Harmonic scalpel versus monopolar electrotonome in endoscopic-assisted transaxillary dual-plane augmentation mammoplasty: a retrospective study in 122 patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2023; 48(3): 273-81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03747-8>.
9. Adwani A., Ebbs S.R. Ultracision reduces acute blood loss but not seroma formation after mastectomy and axillary dissection: a pilot study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(5): 562-4.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00689.x>.
10. Carless P.A., Henry D.A. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. *BJS.* 2006; 93(7): 810-9.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5432>.
11. Mihara M., Hara H., Araki J., et al. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs. Ed. by Gelovani J.G. *PLoS ONE.* 2012; 7(6): e38182.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038182>.
12. Shiotsuki R., Uchida H., Tanaka Y., et al. Novel thoracoscopic navigation surgery for neonatal chylothorax using indocyanine-green fluorescent lymphography. *J Pediatr Surg.* 2018; 53(6): 1246-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.01.019>.
13. Lee E.W., Shin J.H., Ko H.K., et al. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: a technical review. *KJR.* 2014; 15(6): 724.-DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2014.15.6.724>.
14. Nadolski G.J., Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *JVIR.* 2012; 23(5): 613-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.01.078>.
15. Onishi Y., Moribata Y., Shimizu H., et al. Intranodal lymphangiography during surgical repair of pelvic lymphorrhea after radical cystectomy. Ed. by Goel A. *Urol Case Rep.* 2021; 2021: 1-4.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/7822422>.

Поступила в редакцию / Received / 13.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.05.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Эльдар Мухамедович Мамижев / Eldar M. Mamizhev / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-6883-777X>.

Павел Васильевич Балахнин / Pavel V. Balakhnin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>.

Дарья Игоревна Румянцева / Darya I. Rumiantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>.

Василий Игоревич Малькевич / Vasilij I. Malkevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-6071>.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.





© А.Ю. Малыгин¹, Р.В. Орлова², К.Е. Наталенко², М.Н. Леонтьева³,
Е.Н. Имянитов¹

Комплексное лечение колоректального рака с MSI-H и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. Клинический случай

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Artur Yu. Malygin¹, Rashida V. Orlova², Kirill E. Natalenko², Mariya N. Leontyeva³,
Evgeny N. Imyanitov¹

Comprehensive Treatment of Colorectal Cancer with MSI and BRAF Mutation: From Surgery to Personalized Immune Targeted Therapy. Clinical Case

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

²St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Oncology Dispensary»,
St. Petersburg, the Russian Federation

³Clinical Hospital № 122 Named after L.G. Sokolov FMBA of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Колоректальный рак (КР) представляет собой крайне гетерогенную группу заболеваний. Молекулярный анализ на наличие соматической мутации генов семейства RAS (KRAS/NRAS/BRAF), определение MSI/dMMR статуса у больных мКРП включено в стандартный алгоритм обследования в соответствии с российскими и международными рекомендациями по диагностике и лечению рака. Если стандарты для опухолей дикого типа известны, то для заболеваний с комбинированным биологическим типом и наличием мутаций подходы к лечению до конца не определены. Например, для КР с мутацией в гене BRAF стандартом лечения до сих пор является химиотерапия, однако проводится множество клинических исследований с целью поиска комбинированного таргетного подхода, в связи с неблагоприятным прогнозом у данной группы больных. В настоящее время существуют стандарты лечения для пациентов с колоректальным раком (КРП) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), а также для группы пациентов с мутацией в гене BRAF. Однако для больных, у которых одновременно выявлены MSI-H и мутация в гене BRAF, стандарты лечения ещё не разработаны. Ведутся активные исследования, направленные на разработку комбинированных подходов, включающих иммунную и таргетную терапию.

Описание случая. Нами представлен клинический случай лечения колоректального рака с MSI и мутацией в гене BRAF. Была предпринята попытка проведения комбинированного иммуно-таргетного подхода для достижения наилучшего объективного ответа. Проведен короткий период лечения с применением BRAF ингибитора и анти PD-1 препарата, что привело к достижению большего ответа, в

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is a very heterogeneous group of diseases. Molecular analysis for the presence of somatic mutations in the RAS gene family (KRAS/NRAS/BRAF) and the determination of MSI/dMMR status in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) are included in the standard diagnostic algorithm according to Russian and international guidelines for cancer diagnosis and treatment. While treatment standards for wild-type tumors are well established, approaches for diseases with combined biological types and mutations are not fully defined. For example, chemotherapy remains the standard treatment for BRAF-mutant CRC. However, due to the poor prognosis of this patient group, numerous clinical trials are underway to find a combined, targeted approach. Currently, there are treatment standards for patients with microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and for patients with BRAF mutations. However, no treatment standards have yet been developed for patients with both MSI-H and BRAF mutations. Active research is underway to develop combined approaches, including immunotherapy and targeted therapy.

Case Description. We present a clinical case of the treatment of colorectal cancer with MSI and BRAF mutation. An attempt was made to use a combined immune targeted approach to achieve the best objective response. A short period of treatment with a BRAF inhibitor and an anti-PD-1 drug resulted in a greater response compared with monotherapy. However, the therapy was subsequently de-escalated due to the onset of toxicity.

сравнении с моноклональной терапией, однако далее терапия была деэскалирована в связи с появлением токсичности.

Заключение. Наш опыт демонстрирует необходимость более активного изучения и поиска комбинированных схем лечения для улучшения результатов терапии у пациентов с редким биологическим типом опухоли. Однако следует обратить внимание на потенциал токсичности комбинированных подходов.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; мутация BRAF; колоректальный рак; персонализированная терапия; иммунотерапия; таргетная терапия

Для цитирования: Малыгин А.Ю., Орлова Р.В., Наталенко К.Е., Леонтьева М.Н., Имянитов Е.Н. Комплексное лечение колоректального рака с MSI и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1223-1228.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1223-1228

✉ Контакты: Артур Юрьевич Малыгин, arturmalygin197@gmail.com

Введение

В период с 2018 по 2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было протестировано 10 124 пациентов с колоректальным раком. Из них у 701 пациента (6,9 %) была выявлена мутация в гене BRAF, и у 474 пациентов (4,7 %) обнаружена микросателлитная нестабильность (MSI). Среди пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) мутация в гене BRAF была обнаружена у 131 человека, что составляет 1,29 % от общего числа пациентов и 18,7 % от всех пациентов с мутацией в гене BRAF. Следует отметить, что в 100 % случаев мутация в гене BRAF была представлена типом V600.

Согласно современным стандартам лечения колоректального рака в Российской Федерации, при наличии комбинации мутации в гене BRAF 1 и 2 класса и MSI, предпочтение отдается иммунотерапии. Варианты терапии включают комбинацию ипилимумаба с ниволумабом, пембролизумаб или ниволумаб в монорежиме [2].

В настоящее время активно идет набор в клинические исследования по изучению комбинированного терапевтического подхода в лечении пациентов с MSI и мутацией в гене BRAF [3, 4].

Описание клинического случая

Пациент К., 78 лет, женского пола, без отягощенного наследственного анамнеза по онкологическим заболеваниям. В 2018 г. отметил слабость, частые эпизоды диареи. При обследовании выявлена анемия средней степени тяжести, проведена тотальная колоноскопия, по результатам которой в восходящем отделе ободочной кишки, с переходом на печеночный изгиб определялось экзофитное образование, занимающее — окружности кишки, протяженностью около 8 см, выполнена биопсия. Гистологиче-

Conclusion. Our experience demonstrates the need for more active research and exploration of combined treatment regimens to improve outcomes for patients with rare biological tumors. However, attention should be paid to the potential toxicity of combined approaches.

Keywords: microsatellite instability; BRAF mutation; colorectal cancer; personalized therapy; immunotherapy; targeted therapy

For Citation: Artur Yu. Malygin, Rashida V. Orlova, Kirill E. Natalenko, Mariya N. Leontyeva, Evgeny N. Imyanitov. Comprehensive treatment of colorectal cancer with MSI and BRAF mutation: from surgery to personalized immune targeted therapy. Clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1223-1228. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1223-1228

ское исследование — низкодифференцированная аденокарцинома с изъязвлением, очагами некроза, выраженным воспалительным компонентом. После оценки компьютерной томографии опухоль признана резектабельной. В мае 2019 г. выполнена правосторонняя гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией.

По результатам гистологического исследования послеоперационного материала были выявлены факторы риска прогрессирования: низкодифференцированный тип опухоли, инвазия опухоли в околокишечную клетчатку и серозную оболочку. Метастазы аденокарциномы обнаружены в 3 из 21 исследованного лимфатического узла. Согласно классификации TNM, заболевание стадировано как (p)T4N1bM0.

С июня 2019 г. начата адьювантная химиотерапия по схеме FOLFOX-6. Однако после первого цикла у пациента развилась диарея третьей степени тяжести, что потребовало коррекции лечебного плана. При повторной попытке проведения химиотерапии по той же схеме диарея возобновилась. В результате было принято решение продолжить адьювантную терапию по модифицированной схеме De Gramont, учитывая профилактический характер лечения. С июня по ноябрь 2019 г. пациент прошел 12 циклов химиотерапии на основе фторпиримидинов.

В ходе динамического наблюдения в июле 2020 г., в соответствии с данными компьютерной томографии, было впервые зафиксировано увеличение парааортального лимфатического узла до размеров 29 × 32 мм. Было принято решение продолжить динамическое наблюдение. Последующая оценка в октябре 2020 г. показала рост ранее увеличенного лимфатического узла на 28 % от исходных размеров. Выполнено молекулярно-генетическое исследование послеоперационного материала, по результатам которого были обнаружены мутация в гене BRAF V600E и микросателлитная нестабильность (MSI).

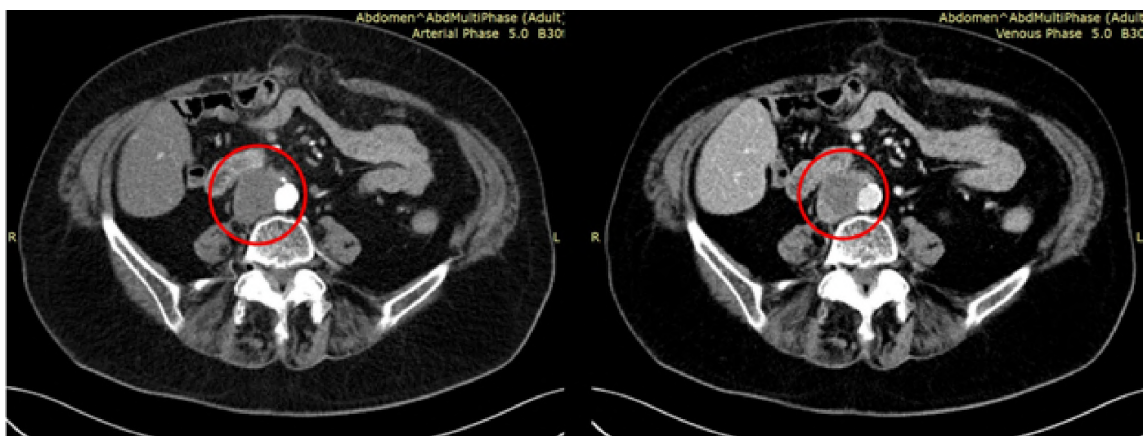


Рис. 1 Назначение анти PD-1 терапии по факту прогрессирования процесса 05.10.2020
 Fig. 1. Initiation of anti-PD-1 therapy due to disease progression on 10/05/2020



Рис. 2. Стабилизация на фоне применения иммунотерапии, после чего была добавлена таргетная терапия 11.01.2021
 Fig. 2. Stabilization with immunotherapy, followed by the addition of targeted therapy 11.01.2021

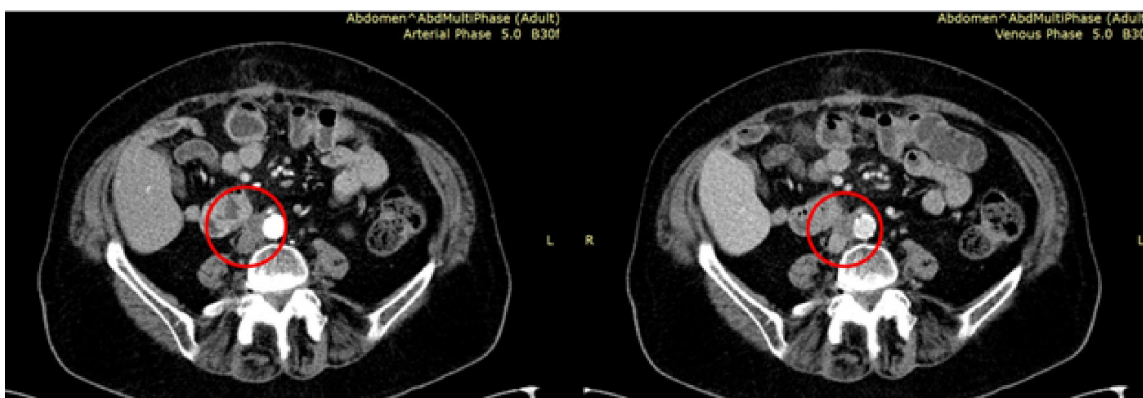


Рис. 3. Регресс изменений в парааортальном лимфатическом узле на фоне комбинированной иммуно-таргетной терапии 25.05.2021
 Fig. 3. Partial response in the para-aortic lymph node with combined immune targeted therapy 25.05.2021

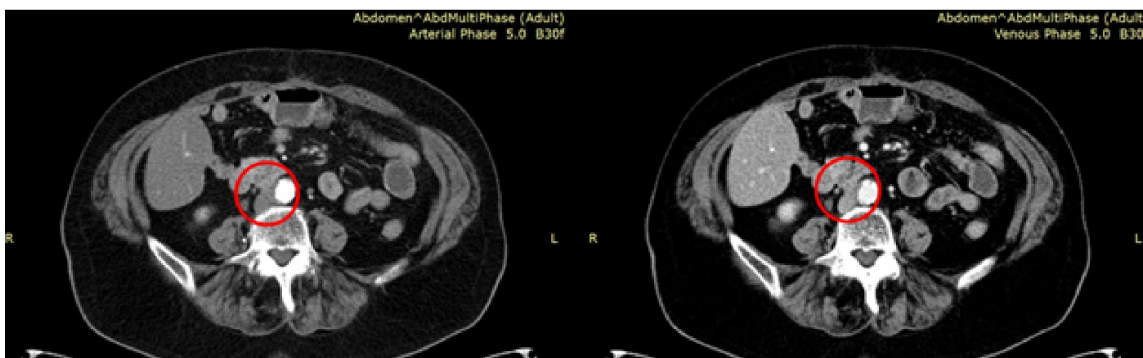


Рис. 4. Проведено 13 циклов комбинированного лечения, в настоящее время сохраняется эффективность терапии
 Fig. 4. Thirteen cycles of combined treatment have been administered and the efficacy of the treatment is currently maintained 13.05.2024

С ноября 2020 г. по февраль 2021 г. выполнено 7 введений препарата ниволумаб. Оценка состояния пациентки в январе 2021 г. показала стабилизацию процесса в соответствии с критериями системы iRecist 1.1. Учитывая положительный эффект, удовлетворительный соматический статус пациентки, отсутствие осложнений при иммунотерапии, а также молекулярно-биологический подтип опухоли (наличие MSI-H и мутации BRAF), было принято решение об интенсификации лечения с целью достижения лучшего объективного ответа. В январе 2021 г. к лечебному режиму добавлен дабрафениб в дозировке 150 мг дважды в сутки. Осложнениями данной терапии стали болевой синдром, проявляющийся миалгией, и нестабильность артериального давления. Доза дабрафениба была снижена, что позволило успешно купировать болевой синдром, также скорректирована антигипертензивная терапия. Контрольное обследование в марте 2021 г. подтвердило стабилизацию заболевания. Лечение продолжалось до достижения 13 циклов с применением ниволумаба в дозировке 240 мг и дабрафениба 150 мг в сутки. Во время терапии у пациента сохранялись жалобы на эпизоды диареи, астении и тошноты. По результатам контрольного обследования, в мае 2021 г. не было отмечено ухудшения состояния; зафиксировано умеренное увеличение размеров парааортальных лимфатических узлов, что укладывалось в рамки стабилизации заболевания. Учитывая возникновение нежелательных явлений в ходе комбинированной терапии, было принято решение о деэскалации терапевтического подхода до монотерапии иммунотерапевтическим препаратом. На данный момент пациент продолжает лечение, и было проведено уже 24 введения анти-PD1 препарата. По данным обследования, сохраняется стабилизация процесса, показатель функционального состояния по шкале ECOG составляет 0, пациент социально активен, работает. Динамика по данным контрольных обследований представлена на рис. 1–4. Несмотря на увеличение таргетного очага на фоне проведения комбинированного лечения, нельзя достоверно исключить, что именно сочетание этих методов привело к финальному результату — регрессу измененного лимфатического узла после деэскалации лечения. В то же время следует отметить высокую токсичность данного метода, что может стать препятствием для применения комбинированной иммуно-таргетной терапии у этой группы больных.

Обсуждение

Очевидна роль биомаркеров и значимость верной диагностики в колоректальном раке.

Молекулярный анализ на наличие соматической мутации генов семейства RAS (*KRAS/NRAS/BRAF*), определение MSI/dMMR статуса у больных мКРР включено в стандартный алгоритм обследования в соответствии с российскими и международными рекомендациями по диагностике и лечению рака. Согласно оценкам, примерно у 6,7 % пациентов с мКРР имеется соматическая мутация BRAF. 91,7 % мутаций в гене BRAF представлены заменой аминокислоты валин на глутамат в 600 кодоне (*V600E*) [1].

Множество клинических исследований в настоящее время сфокусированы на метастатическом колоректальном раке только с мутацией в гене BRAF. В ближайшее время ожидается отчет по исследованию SEAMARK, которое целенаправленно изучает профиль токсичности комбинации энкорафениба, цетуксимаба и пембролизумаба у больных КРР с мутацией в гене BRAF и MSI [7, 8].

Стоит отметить, что в представленном клиническом случае возникновение побочных эффектов после добавления таргетной терапии к монотерапии иммунотерапевтическими препаратами привело к последующей отмене ингибитора BRAF. Оценить влияние таргетной терапии на исход лечения в данном клиническом случае сложно, но не следует исключать возможность того, что её включение в лечебный режим могло способствовать длительному терапевтическому ответу. Этот пример подчеркивает важность изучения влияния ингибиторов BRAF и MEK на эффективность иммунотерапии среди пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Особый интерес представляет исследование, проводимое в США, в котором анализируется комбинация ингибиторов BRAF и MEK с препаратом анти-PD1. Участники исследования были поделены на две группы: пациенты с колоректальным раком (КРР) с мутацией в гене BRAF и пациенты с КРР, имеющие как мутацию в гене BRAF, так и микросателлитную нестабильность (MSI). Следует подчеркнуть, что даже у пациентов с микросателлитно-стабильным (MSS) колоректальным раком с мутацией BRAFV600E, которые обычно демонстрируют низкую эффективность на проводимую иммунотерапию, использование комбинации ингибиторов PD-1, BRAF и MEK привело к значительному увеличению частоты ответа (cORR) — 25 % (95 % ДИ 10,7–44,9 %), что более чем в три раза превышает результаты, полученные при комбинированном использовании BRAF/MEK без предшествующего лечения ингибиторами BRAF (7 %, 95 % ДИ 1,5–19,1 %). Эти результаты также сопоставимы с 20 % cORR, наблюдаемым при

лечении энкорафенибом и цетуксимабом, которые являются стандартом, одобренным FDA для лечения колоректального рака с мутацией BRAFV600E [5, 6]. Кроме того, было замечено увеличение средней продолжительности жизни без прогрессирования заболевания (PFS), составляющее 5 мес. (по сравнению с 3,5 месяцами при монотерапии BRAF/МЕК), причем 57 % пациентов продолжали терапию более 6 мес., а 18 % — более одного года [3].

В данном исследовании активно продолжается набор пациентов с микросателлитной нестабильностью (MSI) и мутацией в гене BRAF для оценки возможности усиления ответа опухолей с MSI на иммунотерапию за счет комбинированного воздействия на путь BRAF.

Заключение

Представленный клинический случай подчеркивает важность и перспективность использования комбинированных подходов в лечении колоректального рака, особенно при наличии мутации в гене BRAF и микросателлитной нестабильности (MSI). В рамках проведенных клинических исследований было продемонстрировано, что комбинация ингибиторов PD-1, BRAF и МЕК может значительно улучшить частоту ответа на лечение у пациентов с микросателлитно-стабильным колоректальным раком, по сравнению с данными по монотерапии BRAF/МЕК. Это подтверждает потенциал интеграции иммунотерапии в стандартные схемы лечения этой группы пациентов.

Кроме того, текущие исследования акцентируют внимание на необходимости дальнейшего изучения профиля токсичности и клинической эффективности как двойных, так и тройных терапевтических комбинаций, что может способствовать оптимизации лечебных стратегий и повышению качества жизни пациентов. Ожидаются дополнительные данные от исследования SEAMARK, которые помогут уточнить воздействие комбинаций на различные подтипы колоректального рака.

Результаты текущих исследований создают основу для разработки будущих клинических протоколов, направленных на улучшение исходов лечения пациентов с колоректальным раком. Эти данные подчеркивают значимость молекулярно-генетического профилирования для определения наиболее эффективной стратегии лечения, особенно у пациентов с трудноизлечимыми формами заболевания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the tenets of the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent for the publication of their data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed 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. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
2. Fedyanin M.Y., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of colorectal, rectosigmoid, and rectal cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-4-131-149>.
3. Tian J., Chen J.H., Chao S.X., et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in BRAFV600E colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29: 458-466.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02181-8>.
4. Elez E., Kopetz S., Tabernero J., et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFV600E-mutant mCRC. *Future Oncol.* 2024; 20(11): 653-663.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1249>.
5. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 273-284.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>.
6. Van Cutsem E., Taieb J., Yaeger R., et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib

- plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14): 2628-2637.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01693>.
7. Taïeb J., Bouche O., André T., et al. Avelumab vs standard second-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and microsatellite instability: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(10): 1356-1363.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2761>.
8. Elez E., Kopetz S., Tabernero J., et al. SEAMARK: phase II study of first-line encorafenib and cetuximab plus pembrolizumab for MSI-H/dMMR BRAFV600E-mutant mCRC. *Future Oncol.* 2024; 20(11): 653-663.-DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1249>.

Поступила в редакцию / Received / 21.05.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 03.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Артур Юрьевич Малыгин / Artur Yu. Malygin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3619-0750>.

Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>.

Кирилл Евгеньевич Наталенко / Kirill E. Natalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4582-4878>.

Мария Николаевна Леонтьева / Mariia N. Leontieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0507-9590>

Евгений Наумович Имянитов / Evgenii N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





© С.В. Канаев, С.Н. Новиков

История радиоонкологической службы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sergey V. Kanaev, Sergey N. Novikov

History of Radiation Therapy Department in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

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

Клиническая история радиоонкологической службы института началась с момента его основания, а научные исследования были впервые представлены Н.Н. Петровым в статье «Экспериментальные и клинические исследования при введении эманации радия в нормальные ткани и в опухоли», опубликованной в 1926 г. Организованная в 1945 г. небольшая радиевая лаборатория превратилась в крупное отделение, где не только представлены практически все современные технологии лучевой терапии, но активно разрабатываются и внедряются новые методы радикального лучевого, комбинированного и комплексного лечения онкологических больных.

Ключевые слова: радиотерапия; история; НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Для цитирования: Канаев С.В., Новиков С.Н. История радиоонкологической службы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1229-1238.-DOI:

The clinical history of the Institute's radiotherapy service began immediately after its establishment, and the first scientific publication was the article by N.N. Petrov «Experimentelle und klinische Versuche mit der Einführung von Radiumemanation in normale Gewebe und in Geschwulste», published in 1926. Founded in 1945, the small radium laboratory has grown into a large department that not only offers almost all modern technologies of radiotherapy, but also actively develops and implements new methods of radical radiation, combined and complex treatment of cancer patients.

Keywords: radiotherapy; history; N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

For Citation: Sergey V. Kanaev, Sergey N. Novikov. History of Radiation Therapy Department in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1229-1238. (In Rus).-DOI:

✉ Контакты: Новиков Сергей Николаевич, krokon@mail.ru

Лучевые методы лечения злокачественных опухолей начали применяться в институте с момента его основания. Не случайно, первой международной публикацией, после организации института, была статья «Экспериментальные и клинические исследования при введении эманации радия в нормальные ткани и в опухоли», опубликованная в 1926 г. [1] (рис. 1). Директор института профессор Николай Николаевич Петров ознакомился с работой главных европейских центров лучевой терапии — радиевого института им. Кюри в Париже, а также Радиум-Хомет в Швеции. Лучшие на тот период времени методы лучевого лечения злокачественных опухолей были приняты на вооружение в институте онкологии в Ленинграде. По заказу Н.Н. Петрова в Париже были изготовлены для института радиевые препараты и иглы. В то время институт располагал около 400 мг радия.

В период становления института лучевое лечение проводилось сотрудниками, находив-

шимися в составе единого рентгеновского отделения, располагавшего двумя, а позднее тремя, рентгенотерапевтическими аппаратами. К 1936 г. отделение уже имело опыт облучения 3 250 женщин, страдавших раком матки. Использовалась кюритерапия радиевыми препаратами как самостоятельно, так и в сочетании с глубокой рентгенотерапией. Причем, уже в начале тридцатых годов при 1-й стадии рака шейки матки применялось предоперационное облучение. К 1936 г. отделение накопило и достаточно большой материал (1 120 больных) по комбинированному лечению рака молочной железы (РМЖ) (преимущество отдавалось послеоперационной рентгенотерапии). С 1927 по 1936 г. рентгенотерапии подверглись и 228 больных лимфогранулематозом. По критериям того периода в результате рентгенотерапии были получены вполне приемлемые показатели выживаемости (порядка 2,5 лет).

Несмотря на широкое применение кюритерапии и рентгенотерапии, техника лечения

препаратами радия и методы рентгенотерапии были разработаны еще недостаточно хорошо. Для правильной организации радиевой терапии требовалось участие специалиста физика, знающего свойства радиоактивных элементов и их излучений. С этой целью в состав работников института онкологии был включен физик-радиолог П.И. Якобовилли, руководивший радиевым кабинетом (рис. 2). На основе накопленного клинического опыта стандартизовались методики облучения: устанавливалась активность препаратов, необходимая для различных способов радиевой терапии, оптимальная величина фильтров, их материал и форма.

В широкий круг обязанностей физика входили регулярные измерения активности радиоактивных препаратов, разработка и изготовление аппликато-

ров для радиевой терапии, их учет и хранение. В связи с этим осенью 1945 г. в институте была организована специальная радиевая лаборатория, которую возглавила Нина Даниловна Перумова (рис. 2). Научным сотрудником лаборатории был В.Л. Мцхветадзе, а в качестве консультанта Нина Даниловна привлекала физика А.А. Перфилова. В лаборатории Н.Д. Перумовой был разработан метод фоторадиографии, который позволил проверить герметичность и адекватность наполнения радиоактивным веществом имеющихся препаратов [2]. К 1948 г. лаборатория завершила проверку активности препаратов с помощью электрометра.

Кроме того, разработанный Н.Д. Перумовой фотографический способ дозиметрии гамма лучей, позволил измерять радиацию на рабочих местах, в рабочих помещениях и палатах на различном



Рис. 1. Первая страница статьи «Экспериментальные и клинические исследования при введении эманации радия в нормальные ткани и в опухоли», опубликованной в 1926 г. в журнале «Deutsche Medizinische Wochenschrift»

Fig. 1. The first page of the article "Kusmina Experimentelle und klinische Versuche mit der Einführung von Radiumemanation in normale Gewebe und in Geschwülste. Deutsche med Wschr" (Experimental and Clinical Investigations on the Introduction of Radium Emanation in Normal Tissues and Tumors) published in the journal "Deutsche Medizinische Wochenschr" in 1926

расстоянии от коек больных, с наложенными радиоактивными аппликаторами. Это позволило разработать базовые принципы радиационной безопасности — максимальное рассредоточение больных и распределение работы с радиоактивными препаратами между возможно большим числом работников.

В 1950 г. радиевая лаборатория получила препараты кобальта-60 (Co^{60}). В экспериментальных работах были показаны преимущества препаратов Co^{60} , и в 1951 г. Александр Анатольевич Станкевич впервые в СССР создал препараты Co^{60} в оболочках из латуни и использовал их для внутрисполостной брахитерапии у больных раком шейки матки. Достигнутый выраженный клинический эффект послужил основанием для серийного производства препаратов Co^{60} для внутрисполостной брахитерапии [3].

В 1952 г. в арсенале лаборатории появились гамма-терапевтические аппараты (ГУТ-Со-20, ГУТ-Со-400) и начался период развития методов дистанционной лучевой терапии, в котором активное участие приняли врачи Е.М. Кузьмина, В.М. Углова, Л.Е. Пакулина, К.А. Иничкина, Ю.С. Быков. С помощью фотографического метода Н.Д. Перумовой были созданы карты изодозных распределений при различных режимах облучения, а также с помощью метода двойного фотографического печатания (А.А. Станкевич) — карты изодозных кривых для радиоактивных препаратов радий и Co^{60} . Наконец, в феврале 1965 г. в помещении вновь построенного типового радиологического корпуса, рассчитанного на 30 «активных» коек, включая помещения для диагностики и лечения радиоактивными изотопами и каньоны для гамма-терапии, было открыто радиологическое отделение. В 1967 г. это отделение возглавил д-р мед. наук А.А. Станкевич (рис. 3). В этот момент радиологическое отделение состояло из стационара на 40 коек, блоков открытых и закрытых радиоактивных источников, обеспечивающих нужды диагностики и терапии, а также гамма-кабинета. Работу отделения обеспечивала и лаборатория высоких энергий, оборудованная мощными мегавольтными аппаратами для дистанционной лучевой терапии — бетатронами и линейными ускорителями с мощностью пучка до 25 МэВ. С 1965 по 2011 гг. работой лаборатории руководил проф. Александр Петрович Козлов, а с 2011 г. лаборатория высоких энергий вошла в состав отделения радиотерапии. В лаборатории разрабатывались новые методики мегавольтной лучевой терапии, компьютерные программы дозиметрического планирования мегавольтной лучевой терапии, были созданы методики облучения крупными полями больных лимфомой Ходжкина, технологии субтотального и тотального облучения тела.



Рис. 2. П.И. Якобовшили (первый слева) и заведующая отделением д.м.н. Н.Д. Перумова (третья слева) с сотрудниками отделения

Fig. 2. P.I. Yakobashvili (first from left) and Head of the Department, DSc (Med.) N.D. Perumova (third from left) with employees



Рис. 3. Руководитель отделения д.м.н. А.А. Станкевич
Fig. 3. Head of the Department DSc (Med.) A.A. Stankevich

В первое десятилетие после основания в радиологическом отделении был создан уникальный коллектив под руководством проф. Н.Д. Перумовой и д-ра мед. наук А.А. Станкевич. В него вошли канд. мед. наук В.М. Углова, канд. мед. наук Л.Е. Пакулина, Н.Н. Криницына, врачи-радиологи: К.А. Иничкина, В.С. Байкова, Ю.С. Быков, В.П. Лукьянов, М. Калининченко, Э.Ф. Углова, д-р. мед. наук В.А. Гремилов, д-р. мед. наук, проф. Л.П. Симбирцева, П.Б. Протопопов, Т.П. Ювачева, Т.Л. Ованесян. В эти годы большое внимание уделялось разработке дистанционной и контактной лучевой терапии злока-

чественных опухолей различных локализаций, методик рентгено-топометрических исследований.

В то время как наружное облучение с появлением ускорителей электронов и гамма-аппаратов стало относительно комфортным для пациента и безопасным для персонала, внутриволостное лечение по-прежнему осуществлялось ручным способом. Во время сеанса лечения больные, с введенными в полость радиоактивными препаратами, в течение длительного времени (45 ч.) находились на так называемых «активных» койках. Необходимо отметить, что такая большая продолжительность лечения сопровождалась рядом серьезных недостатков: вариабельностью распределения дозы и, вследствие этого, сниженной эффективностью терапии, неизбежным облучением обслуживающего персонала, неудобством для больных, низкой пропускной способностью отделения.

С целью повышения безопасности брахитерапии для персонала и повышения качества имплантации источников, А.А. Станкевичем, начиная с 1959 г. был разработан и предложен ряд защитных приспособлений для отдельных этапов работы, а в 1965 г. сделана защитная поточная линия для работы с закрытыми, радиоактивными препаратами. С целью дальнейшего усовершенствования метода внутриволостного облучения в 1965–1966 гг. А.А. Станкевичем был разработан аппарат для внутриволостной гамматерапии, который по своей сути оказался прототипом современных отечественных аппаратов для брахитерапии «АГАТ-В» с автоматической подачей источника высокой мощности дозы.

За последующее десятилетие более 200 больных раком шейки матки II и III стадии получили сочетанную лучевую терапию с использовани-

ем предложенной методики внутриволостного облучения. Стали очевидны важные преимущества разработанного метода: высокая точность и короткая продолжительность лечения, снижение числа осложнений и значительно увеличившаяся пропускная способность отделения радиотерапии [4].

Начиная с 1976 г., коллектив науч. сотр. и врачей отделения пополнился рядом новых членов: д-ром мед. наук С.В. Канаевым, канд. мед. наук



Рис. 4. Руководитель научного отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики засл. врач РФ, д.м.н. проф. С.В. Канаев
Fig. 4. The head of the Research Division of Radiation Oncology and Radiology honorary doctor of the Russian Federation, DSc (Med.) prof. S.V. Kanaev



Рис. 5. Сотрудники отделения радиотерапии (2017)
Fig. 5. Radiotherapy Department employers (2017)

А.П. Малининым, канд. мед. наук М.А. Койро, канд. мед. наук А.В. Артюшкиным, канд. мед. наук З.В. Фроловой, канд. мед. наук С.А. Быковым, А.Г. Вербицким, канд. мед. наук С.И. Чикризовым, канд. мед. наук С.Б. Барановым, канд. мед. наук В.Г. Туркевичем, Г.В. Сизовой, канд. мед. наук А.В. Холиным, З.А. Софиевой, Т.Н. Орловой, канд. мед. наук В.В. Метелевым, В.Н. Созиным, канд. мед. наук Е.Е. Мироновым. В 1978 г. руководителем отделения был избран д-р мед. наук Сергей Васильевич Канаев, который уже имел большой опыт клинической и научной работы в онкогематологии и радиологии (рис. 4). В отделении стали успешно разрабатываться вопросы радикальной лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина, в клиническую практику были внедрены методы тотального и субтотального облучения лимфатических узлов. В 80-х гг. активно исследовались возможности интенсивного, крупнофракционного предоперационного облучения при раке молочной железы, легкого, пищевода, кардиального отдела желудка и прямой кишки. В 90-е гг. в клиническую практику было внедрено тотальное облучение тела с двух противоположных полей.

В 1991 г. отделение первым в СССР провело клиническое испытание брахитерапевтического аппарата Microselectron («Nucletron», Голландия) с шагающим источником излучения высокой мощности дозы Ir-192 (с активностью 5–10 Кюри). Появление нового брахитерапевтического аппарата с широким набором аппликаторов позволило внедрить в клиническую практику новые методы внутрипросветной брахитерапии при раке трахеи и бронхов, злокачественных новообразованиях пищевода [5, 6]. Исследование в области радиобиологии брахитерапии источниками высокой мощности дозы послужили основанием для совершенствования методов внутрисполостной брахитерапии онкогинекологических больных [7], в первую очередь, пациенток раком шейки матки. В общей сложности за 15 лет на аппаратах «Селектрон НМД/МД» с шагающим источником иридия-192 пролечено 4 800 пациенток, страдающих гинекологическим раком [8].

Были выполнены исследования по использованию химиолучевой терапии как индукционного, предоперационного этапа лечения операбельных форм рака пищевода, внедрены в клиническую практику новые способы химиолучевого лечения местно-распространенного неоперабельного рака пищевода, лечения рака трахеи и бронхов с использованием методов эндоскопической хирургии, аргонноплазменной коагуляции и внутрипросветной брахитерапии.

Еще одним важным направлением в работе отделения было исследование диагностических возможностей ядерной медицины в онкологии.

В составе отделения радиологии группа радионуклидной диагностики была организована в 1966 г. Руководителями этой группы в разные годы были такие известные специалисты как проф. Н.П. Фадеев, канд. мед. наук А.В. Артюшкин, канд. мед. наук С.А. Быков, д-р мед. наук С.Н. Новиков. В 2015 г. в отделении начал работу талантливый рентгенолог канд. мед. наук П.И. Крживицкий, который инициировал активное освоение методов гибридной ОФЭКТ-КТ и ПЭТ-КТ диагностики. Эта работа легла в основу его докторской диссертации. С 2017 г. на базе этой группы было организовано самостоятельное отделение радионуклидной диагностики, которым в настоящее время успешно руководит д-р мед. наук П.И. Крживицкий.

В начале своего существования группа радионуклидной диагностики на гамма-камерах различной модификации разрабатывала скинтиграфические методы определения степени распространенности опухолевого процесса при раке легкого, молочной железы, прямой кишки, лимфомах. Особое внимание специалистами уделялось внедрению в клиническую практику таких уникальных диагностических методов, как непрямая изотопная лимфосцинтиграфия, скинтиграфия костного мозга, маммосцинтиграфия, двуизотопные исследования с туморотропными препаратами, мечеными ^{67}Ga и $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В начале XXI в. совместно с коллективом отделения опухолей молочной железы была выполнена масштабная работа по разработке, стандартизации и широкому внедрению в клиники РФ метода биопсии сигнальных лимфоузлов [9], органосохраняющих методов лечения раннего РМЖ, технологий предоперационной лучевой терапии. В настоящее время научная деятельность отделения включает в себя ряд перспективных направлений: разработка и клиническое использование гибридных методов диагностики (ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ) для определения степени распространенности злокачественных новообразований, оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии, ранней диагностики рецидивов. В отделении радиологии ведется активная подготовка к освоению методов терапии открытыми радиоактивными источниками.

Важным этапом в истории отделения радиотерапии оказался 2012 г., когда в соответствии с государственной программой развития онкологии институтом было закуплено и установлено новое высокотехнологичное радиотерапевтическое оборудование: линейные ускорители с многолепестковыми коллиматорами, системами позиционирования «мишени» и возможностью радиохирургического лечения, виртуальные симуляторы, брахитерапевтические аппараты с возможностью внутритканевой брахитерапии,

планирующие системы, дозиметрическое оборудование. Техническое переоснащение отделения послужило мощным толчком к внедрению в клиническую практику новых методов радикального лечения онкологических больных. Были освоены методики внутритканевой брахитерапии рака предстательной железы, РМЖ, сарком мягких тканей, внедрены методики 3D планирования внутриволостной брахитерапии онкогинекологических больных. 3D конформная лучевая терапия стала базовым методом дистанционной лучевой терапии, началось активное использование радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии при лечении больных с метастатическим поражением головного мозга, позвоночника, печени, легких, надпочечников. Особое внимание стало уделяться изучению возможностей проведения стереотаксической лучевой терапии в качестве нехирургического радикального метода лечения злокачественных новообразований различных локализаций: предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, поджелудочной железы. По-прежнему, активно исследовались возможности использования методов ядерной медицины в планировании лучевого лечения больных РМЖ, предстательной железы, раком шейки матки, немелкоклеточным раком легкого.

В настоящее время в состав отделения входит стационар на 32 койки, дневной стационар на 36 коек с пропускной способностью до 108 больных в день, 4 кабинета мегавольтной дистанционной терапии, оснащенные современными линейными ускорителями, служба топометрической подготовки с двумя КТ-симуляторами, 2 кабинета внутриволостной и внутритканевой брахитерапии источниками ^{192}Ir , группа медицинских физиков и инженеров, осуществляющая дозиметрическое планирование, контроль качества облучения и эксплуатацию радиотерапевтического оборудования. Общее руководство отделением осуществляет заслуженный врач России, д-р мед. наук, проф. С.В. Канаев, заведует отделением заслуженный врач России, д-р мед. наук, проф. С.Н. Новиков. В штат отделения входят 21 врач-радиотерапевт, 3 врача-рентгенолога, 11 медицинских физиков и инженеров, 25 медицинских сестер, 2 рентгенолаборанта, 16 младших медицинских сестер и санитарок (рис. 5). Среди сотрудников отделения: 4 доктора, 7 кандидатов медицинских наук.

За последние 5 лет сотрудники отделения проводили научно-практические исследования, результаты которых были представлены общественности в виде публикации 19 методических рекомендаций и пособий, 6 глав в книгах, 117 научных статей, более 250 тезисов. Результаты исследований защищены 12 патентами РФ.

Перспективы

Важным направлением научных исследований отделения является разработка радиотерапевтических методов радикального лечения больных раком предстательной железы. Накопленный нами опыт подтвердил высокую эффективность (5-летняя безрецидивная выживаемость — в диапазоне 89–98 %) и безопасность (частота отдаленных осложнений III и более степени — не выше 1–4 %) современных высокотехнологичных методов лучевого лечения рака предстательной железы низкого и промежуточного риска рецидива с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы и стереотаксической лучевой терапии [10, 11]. В настоящее время в проспективных рандомизированных исследованиях предполагается сравнить разработанные в отделении технологии брахитерапии с созданием туннеля для уретры и «сосудосохраняющей» стереотаксической лучевой терапии, в т. ч. с применением разработанных в отделении отечественных спейсеров на основе коллагена и гиалуроновой кислоты [12, 13].

У больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска предварительный анализ полученных нами данных показал достоверные преимущества сочетанной лучевой терапии в комбинации с андрогенной депривацией перед хирургическими методами лечения рака предстательной железы — показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у облученных больных оказались на 30 % выше, чем у пациентов, прошедших хирургическое лечение [14]. С целью дальнейшего совершенствования результатов комбинированного лечения рака предстательной железы высокого/крайне высокого риска рецидива, в отделении планируется изучить эффективность и безопасность новых гипофракционированных режимов облучения тазовых лимфатических узлов, провести сравнительный анализ различных методик дополнительного облучения предстательной железы (брахитерапии и стереотаксической лучевой терапии), изучить значение спейсеров для повышения безопасности облучения, выполнить повторный сравнительный анализ эффективности лучевых и хирургических методов лечения на большой группе больных.

На протяжении последнего десятилетия в отделении радиотерапии, совместно со специалистами по лечению РМЖ и радиологами, проводятся уникальные исследования в области комбинированного лечения больных РМЖ. Выполняется проспективное сравнительное изучение разработанных технологий парциальной лучевой терапии у больных ранним РМЖ, исследование возможностей деэскалации хи-

рургического и/или лучевого лечения, в т. ч. в отношении регионарных лимфоколлекторов (отказ от биопсии сигнальных лимфатических узлов, сокращение объема облучения регионарных лимфоколлекторов у больных ранним РМЖ), оценка значения облучения парастеральных лимфатических узлов при различной распространенности опухолевого процесса [15, 16]. Осуществляется дальнейшее совершенствование методов брахитерапии РМЖ, оценка внедренных в клиническую практику методов лучевой терапии при задержке дыхания. Большое внимание уделяется анализу результатов гипофракционированного облучения, влияния лучевой терапии на результаты различных реконструктивно-пластических операций [17]. Особое внимание уделяется разработке и клиническому внедрению протокола с отказом от инвазивных «хирургических» вмешательств у больных с полным патоморфологическим ответом опухоли после проведения неoadъювантной системной терапии [18].

В последние годы совместно со специалистами в области лечения сарком мягких тканей был разработан уникальный протокол комбинированного лечения, включающий в себя проведение предоперационной стереотаксической лучевой терапии и стандартного послеоперационного облучения [19]. В ближайшее время будет выполнена оценка долгосрочных результатов этого протокола, изучение его влияния на показатели локо-регионарного и системного контроля над заболеванием, оценки безопасности предложенного метода лечения. Более того, принимая во внимание имеющиеся предварительные сведения о безопасности разработанной комбинации пред- и послеоперационной лучевой терапии, совместно со специалистами НМИЦ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко и НМИЦ им В.А. Алмазова, началась работа над созданием протокола пред- и послеоперационной лучевой терапии у больных злокачественными глиомами головного мозга.

Активное клиническое использование радиохимирургии и стереотаксической лучевой позволило нам накопить значительный клинический материал, свидетельствующий об эффективности этого метода при радикальном лечении больных локализованным немелкоклеточным раком легкого, раком поджелудочной железы, в качестве дополнительного метода лечения при олигометастатических поражениях различных локализаций. Планируется проведение анализа накопленных данных. Кроме того, выполненные исследования указывают на выраженные проиммунногенные эффекты стереотаксической лучевой терапии [20], что послужило толчком к изучению возможностей использования этих

системных эффектов при лечении больных с генерализованными опухолевыми заболеваниями.

Масштабное сотрудничество с отделением радиологии привело к созданию многочисленных успешных совместных проектов: разработке алгоритма диагностики мультицентричного процесса у больных, которым планируется парциальная лучевая терапия РМЖ, созданию метода предсказания полного патоморфологического ответа опухоли перед деэскалацией хирургического лечения, визуализации рака предстательной железы с ^{99m}Tc -PSMA для планирования радикальной лучевой терапии, но, вероятно, наиболее значительным результатом является разработка протоколов лучевой терапии на основе визуализации сигнальных лимфатических узлов и индивидуальных путей лимфооттока [21, 22]. Эти данные успешно используются при планировании лучевой терапии больных с злокачественными новообразованиями различных локализаций, но наибольший интерес представляет разработанный в кооперации с отделением опухолей головы и шеи протокол «Возможности деэскалации лучевой терапии у больных плоскоклеточным раком ротоглотки или полости рта, не распространяющемся за среднюю линию тела на основе данных о индивидуальном лимфооттоке после введения нанокolloидного РФП в первичную опухоль». В 2024 г. начат набор пациентов в указанное исследование, анализ предварительных результатов запланирован на 2028–2030 гг.

Традиционно, брахитерапия рассматривается в качестве одного из ведущих направлений научной и клинической деятельности отделения. За последние годы значительную эволюцию претерпели методы брахитерапии онкогинекологических пациентов, в первую очередь, больных раком шейки матки. Внедрение в практику отделения совместного применения внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии, индивидуального планирования на основе данных магнитно-резонансной томографии, разработка специализированного мобильного рентген-прозрачного стола для топометрической подготовки и облучения без изменения положения тела пациента на всех этапах лечебного процесса, обеспечило условия для повышения поглощенной дозы в остаточной опухоли и области высокого риска рецидива. В ближайшее время мы планируем оценить клиническое значение указанных изменений.

Пристальное внимание будет уделено разработке эффективных и экономичных методов комбинированной паллиативной лучевой терапии у больных раком пищевода. В первую очередь, совершенствованию методов внутриспросветной брахитерапии. Мы предполагаем, что примене-

ние сочетанной лучевой терапии, с одной стороны, создаст условия для достаточно длительного обеспечения проходимости пищевода, а, с другой стороны, позволит существенно сократить время нахождения пациента в стационаре и повысит экономичность паллиативного лечения.

Изучение возможностей внутрисветной брахитерапии для паллиативного лечения больных со злокачественными новообразованиями трахеи и главных бронхов изучается в отделении в течение нескольких десятилетий. В настоящее время накоплен уникальный клинический материал, представленный результатами лечения более 100 больных. Тщательный анализ полученных данных позволит ответить на ряд наиболее важных вопросов: определить оптимальные режимы подведения дозы, установить в каких случаях необходимо использовать брахитерапию, оценить возможности сочетанной лучевой терапии.

Опыт предоперационной лучевой терапии, накопленный в институте за многие десятилетия, результаты международных проспективных рандомизированных исследований указывают на то, что применение комплексной терапии позволяет существенно увеличить частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций даже при низко расположенном раке прямой кишки. В настоящее время мы изучаем возможности сочетанной лучевой терапии в качестве компонента так называемой «тотальной неоадьювантной терапии» низко расположенного рака прямой кишки. Предполагается, что применение дополнительного облучения остаточной опухоли с помощью внутрисветной брахитерапии позволит значительно увеличить число больных, достигающих полного клинического ответа опухоли на химиолучевое лечение [23]. Предварительный анализ результатов, полученных у первых 30 пациентов, уже вошедших в исследование, указывает на то, что частота полных ответов при применении предложенного протокола составляет более 60 %.

Тотальное облучение тела — одна из наиболее сложных и трудоемких технологий дистанционной лучевой терапии. Попытки проведения тотального облучения тела в отделении радиотерапии в конце прошлого века не имели большого успеха, т. к. столкнулись со сложностями планирования и дозиметрического контроля. На современном этапе для осуществления тотального облучения тела, которое выполняется в отделении с 2021 г., используются новые подходы, базирующиеся на принципиально иных возможностях линейных ускорителей как с точки зрения точности позиционирования пациента и подведения дозы, так и с учетом новых возможностей компьютерных программ планирования

лучевой терапии. Ответы на вопросы о безопасности и эффективности современных подходов к проведению тотального облучения тела будут получены в рамках выполняемого проспективного исследования.

История лучевой терапии в институте онкологии началась с его основания и можно сказать, что именно Н.Н. Петров дал толчок ее динамичному развитию. На протяжении своей вековой истории силой таланта, трудолюбия, преданности своему делу ученых, врачей, физиков, инженеров, сестер, лаборантов, санитарок, лучевая терапия превратилась из важного вспомогательного метода помощи онкологическим больным в неотъемлемый компонент эффективной комплексной терапии, а также в самостоятельный радикальный метод противоопухолевого лечения, который помог обрести здоровье десяткам тысяч онкологических 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.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Канаев С.В. — автор идеи, сбор материала, написание манускрипта;

Новиков С.Н. — сбор материала, написание манускрипта. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Kanaev S.V. — proposed the idea, collected the data, drafted and edited the manuscript;

Novikov S.N. — collected the data, drafted and edited the manuscript.

All authors approved the final version of the article before submission for publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including appropriate assessment and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Petrow N., Kusmina E. Experimentelle und klinische Versuche mit der Einführung von Radiumemanation in normale Gewebe und in Geschwulste. *Deutsche med Wschr.* 1926; 52 (15): 622-624.
2. Перумова Н.Д. Обследование радиевых препаратов методом фоторадиограмм. *Вопросы онкологии.* 1949; 1: 253-255. [Perumova N.D. Evaluation of radium by photoradio-

- gram method. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 1949; 1: 253-255. (In Rus)].
- Станкевич А.А. Лечение рака шейки матки кобальтом - 60. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1953; 6: 64-66. [Stankivitch A.A. Treatment of cervical cancer by cobalt-60. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 1953; 6: 64-66. (In Rus)].
 - Станкевич А.А. Возможности применения аппарата с подвижным источником для внутриволостного полипозиционного облучения. *Медицинская радиология*. 1986; 4: 67-71. [Stankivitch A.A. Possibilities of brachytherapy device with mobile source for intraluminal irradiation. *Medical Radiology*. 1986; 4: 67-71. (In Rus)].
 - Канаев С.В., Щербakov А.М., Шулепов А.В., et al. Лечение неоперабельного рака пищевода с использованием методов эндоскопической хирургии и сочетанной лучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2006; 52(3): 288-292. [Kanaev S.V., Sherbakov A.M., Shulepov A.V., et al. Treatment of non-operable esophageal cancer by endoscopic surgery and combined radiation therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2006; 52 (3): 288-292. (In Rus)].
 - Канаев С.В., Арсенев А.И., Барчук А.С., et al. Опыт эндотрахеальных операций в комбинации с химиолучевыми методами при лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2007; 53(4): 461-467. [Kanaev S.V., Arsenov A.I., Barchuk A.S., et al. Experience of endotracheal operation in combination with chemoradiotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2007; 53 (4): 461-467. (In Rus)].
 - Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б., et al. Использование аппаратной брахитерапии в онкогинекологии. *Вопросы онкологии*. 2005; 51 (5): 523-532. [Kanaev S.V., Turkevitch V.G., Baranov S.B., et al. Clinical importance of brachytherapy in oncogynecology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2005; 51 (5): 523-532. (In Rus)].
 - Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. et al. Основные принципы и результаты брахитерапии в онкогинекологии. *Вопросы онкологии*. 2014; 60(3): 422-428. [Kanaev S.V., Turkevitch V.G., Baranov S.B., et al. The main principles and results of brachytherapy in oncogynecology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2014; 60 (3): 422-428. (In Rus)].
 - Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К., et al. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020; 16(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20>. (In Rus)].
 - Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694>. [Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., et al. Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694>. (In Rus)].
 - Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., et al. Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298>. [Novikov S.N., Ilin N.D., Melnik Y.S., et al. Experience of using stereotactic ablative radiotherapy for radical treatment of low and intermediate risk prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298>. (In Rus)].
 - Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., et al. Template guided transperineal saturation biopsy of the prostate: lessons for focal and urethra-sparing high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2016; 8, 2: 110-115.-DOI: <https://doi.org/10.5114/jcb.2016.59336>.
 - Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В., et al. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология*. 2024; 20(1): 67-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>. [Novikov R.V., Zhivulina T.V., Sysoeva V.V., et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Cancer Urology*. 2024; 20(1): 67-78.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>. (In Rus)].
 - Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Новиков Р.В., et al. Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива. *Онкоурология*. 2024; 20(2): 44-54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>. [Novikov S.N., Samarceva E.E., Novikov R.V., et al. Comparison of efficacy of radiotherapeutic and surgical treatment of high and very high-risk prostate cancer. *Cancer Urology*. 2024; 20(2): 44-54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>. (In Rus)].
 - Валитова А.А., Мельник Ю.С., Новиков С.Н., et al. Определение ОФЭКТ-КТ топографии сигнальных лимфоузлов для планирования лучевой терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2022; 3(68): 313-321.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-313-321>. [Valitova A.A., Melnik Y.S., Novikov S.N., et al. SPECT-CT topography of sentinel lymph nodes for radiotherapy of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 3(68): 313-321.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-313-321>. (In Rus)].
 - Криворотко П.В., Амиров Н., Артемьева А.С., et al. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339>. [Krivorotko P.V., Amirov N.S., Artemyeva A.S., et al. Treatment outcomes evaluation in breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy depending on different types of local treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339>. (In Rus)].
 - Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Ульрих Д.Г., et al. Влияние адъювантной лучевой терапии на косметические результаты после одномоментной реконструкции молочной железы с использованием тканевого экспандера и постоянного импланта. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2024; 20(2): 24-31.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-2-00-00>. [Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., Ulrikh D.G., et al. The impact of adjuvant radiotherapy for

- cosmetic results after immediate breast reconstruction based on the tissue expander and permanent implant. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024; 20(2): 24-31.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-2-00-00>. (In Rus)].
18. Novikov S.N., Krivorotko P., Bryantseva Z., et al. Different approaches to target volume definition and boost delivery in surgery de-escalation clinical trial in breast cancer patients with pathological complete response. *Radiat Oncol J*. 2023; 41(4): 267-273.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2023.00528>.
 19. Гафтон Г.И., Эберт М.А., Новиков С.Н., et al. Непосредственные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей с использованием стереотаксической лучевой терапии. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(4): 413-419.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-413-419>. [Gafton G.I., Ebert M.A., Novikov S.N., et al. Results of combined treatment patients with soft tissue sarcomas using stereotactic ablative body radiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(4): 413-419.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-413-419>. (In Rus)].
 20. Зозуля А.Ю., Балдуева И.А., Артемьева А.С., et al. Изменения иммунного статуса у больных с различной экспрессией PD-L1 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(6): 797-803.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-797-803>. [Zozulya A.Yu., Baldueva I.A., Artemyeva A.S., et al. Changes of immune status in patients with different PD-L1 expression after stereotactic body radiation therapy of oligometastasis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67(6): 797-803.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-797-803>. (In Rus)].
 21. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., et al. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. [Krzhevitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., et al. The use of SPECT-CT for visualization of sentinel lymph nodes and lymph drainage pathways in prostate cancer patient. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(2): 272-276.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. (In Rus)].
 22. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., et al. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка. *Вопросы онкологии*. 2019; 65(2): 250-255.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., et al. SPECT-CT visualization of sentinel lymph nodes and lymph flow from tongue cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(2): 250-255.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-250-255>. (In Rus)].
 23. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы). *Колопроктология*. 2023; 22(3): 158-175.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>. [Novikov R.V., Novikov S.N. Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review). *Koloproktologia*. 2023; 22(3): 158-175.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 25.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>, SPIN: 1602-567.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, SPIN: 7346-0687.



Профессор Михаил Дмитриевич Ханевич (к 70-летию со дня рождения)



20 декабря 2024 г. исполнилось 70 лет со дня рождения известного в стране хирурга и онколога, лауреата Премии правительства РФ в области науки и техники, Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Михаила Дмитриевича Ханевича. М.Д. Ханевич родился в деревне Куписк Новогрудского района Гродненской области. Трудовую деятельность начал в 1974 г. после окончания Слонимского медицинского училища фельдшером Делятичского фельдшерско-акушерского пункта. В 1975 г. поступил, и в 1981 г. с отличием окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова. Во время обучения получал Ленинскую стипендию. Учёбу успешно сочетал с научно-исследовательской работой в Ленинградском НИИ экспериментальной медицины. За подготовленную им конкурсную работу в области изучения иммунологической реактивности организма при перитоните был удостоен звания лауреата Всероссийского конкурса научных студенческих работ.

В 1984 г. после трёхгодичной службы войсковым врачом М.Д. Ханевич поступил в адъюнктуру при кафедре хирургии усовершенствования врачей № 2 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После успешной защиты кандидатской диссертации, посвященной исследованию патогенеза и лечения эндотоксикоза при перитоните, был назначен старшим ординатором, а вскоре и преподавателем этой кафедры. Защищённая в 1993 г., докторская диссертация касалась изучения проблем патогенеза и лече-

ния энтеральной недостаточности при перитоните и кишечной непроходимости. Узловые моменты этой работы легли в основу вышедшей в последующем монографии в соавторстве с Э.А. Нечаевым и А.А. Курыгиным «Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости» (1993) и руководстве для врачей в соавт. с И.А. Ерюхиным и В.П. Петровым «Кишечная непроходимость» (1999). В 1988 г., будучи преподавателем кафедры, Михаил Дмитриевич был направлен старшим базы Ленинградского областного онкологического диспансера, где под руководством Бориса Николаевича Силина и Ласло Дьюловича Романа успешно освоил хирургические вмешательства у больных с опухолями органов живота и малого таза, усовершенствовал кишечный шов, что позволило значительно снизить риск несостоятельности межкишечных анастомозов. В 1994 г., после получения звания «профессор» и назначения на должность заместителя начальника кафедры, М.Д. Ханевич переводится в качестве главного хирурга в Городскую больницу № 20, где им был создан «Городской центр реконструктивно-восстановительной хирургии кишечника». С этого момента начинается творческое клиническое и научное сотрудничество с Городским клиническим онкологическим диспансером. Ежегодно в Центр для выполнения восстановительных операций из Городского стомацентра, стационаров города и области, направляется до 200 пациентов с кишечными свищами и колоостомами, а также до 150 пациентов, требующих

реконструкции постоянных колостом и устранения вентральных грыж. Проводимые в этот период под руководством Михаила Дмитриевича, научные исследования дали возможность подготовить и защитить сотрудникам Центра одну докторскую (С.В. Коновалов) и две (А.Р. Карапетян, Р.Н. Долгих) кандидатские диссертации, издана монография «Профилактика и лечение колостом» в соавт. с Ю.М. Стойко и С.В. Коноваловым, проведены две Всероссийские научно-практические конференции (1998, 2000). С 2003 г. Центр продолжил работу на базе Городского клинического онкологического диспансера, там же в качестве заместителя главного врача по хирургии с 2005 г. начал трудиться и Михаил Дмитриевич. Обладая широким клиническим мышлением, организаторскими способностями и виртуозной хирургической техникой, он быстро завоевал авторитет у коллектива диспансера. В этот период им успешно начинаются исследования по применению криовоздействия во время операций по поводу опухолей печени, поджелудочной железы, злокачественных образований кожи и мягких тканей. О научных достижениях он докладывает на международных конгрессах и конференциях в странах ближнего и дальнего зарубежья. Особый научный интерес вызвали сообщения М.Д. Ханевича об успешном применении сверхнизких температур при лечении рака печени и поджелудочной железы на 15-ом, 16-ом и 17-ом Всемирных конгрессах Международного общества криохирургии (2009, 2011, 2013). На Венском Всемирном криохирургическом конгрессе (2011) работа М.Д. Ханевича по применению криовоздействия при радикальных операциях по поводу протокового рака поджелудочной железы была удостоена золотой медали общества, а в 2013 г. на 17-ом Всемирном криохирургическом обществе (Бали, Индонезия) М.Д. Ханевич избирается вице-президентом Всемирного криохирургического общества. Итогом научных и клинических исследований явились вышедшие в свет монографии в соавт. с Г.М. Манихасом «Криохирургия рака поджелудочной железы» (2011) и «Хирургическое лечение опухолей печени и поджелудочной железы с использованием криохирургической техники» (2017), которые получили широкое признание

специалистов. Работа по использованию инновационных технологий, включая криовоздействие, при хирургическом лечении сарком мягких тканей была признана лучшей среди конкурсных работ в области онкохирургии, представленных на VIII Всероссийском съезде онкологов (Санкт-Петербург, 2013). За разработку и внедрение в клиническую практику криохирургических методов при лечении опухолей печени и поджелудочной железы М.Д. Ханевич с коллективом известных ученых был удостоен Премии правительства РФ в области науки и техники. Учитывая заслуги в области криомедицины, М.Д. Ханевич избирается действительным членом Международной академии холода, а также включается в состав редакционной коллегии научно-теоретического журнала «Вестник Международной академии холода».

М.Д. Ханевич высококлассный хирург и онколог высшей категории, свободно владеющий сложными хирургическими вмешательствами на органах груди, живота и малого таза. Обладая высоким научным и педагогическим потенциалом он на протяжении 15 лет умело руководил хирургической службой одного из самых крупных онкологических учреждений России.

В 2021 г. Михаил Дмитриевич перешел на педагогическую работу, возглавив кафедру госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. Тем не менее он не оставляет добрых творческих отношений с коллективом диспансера, где его всегда рады видеть.

М.Д. Ханевич является автором и соавтором более 500 научных работ, в т. ч. 19 монографий и руководств для врачей. Под его руководством защищены 7 докторских и 30 кандидатских диссертаций. М.Д. Ханевич пользуется заслуженным авторитетом в научной и медицинской общественности страны, а его научные достижения являются достойным вкладом в отечественную и мировую науку.

Коллектив СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» сердечно поздравляет М.Д. Ханевича с 70-летием и желает ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

Профессор Э.Э. Тонусов

Редколлегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души поздравляет юбиляра и желает крепкого здоровья и успехов во всех начинаниях!