

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4-2023

TOM 69 VOL. 69

PROBLEMS  
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

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

# ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

4

ТОМ 69  
2023

Voprosy onkologii = Problems in oncology

---

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



## УЧРЕДИТЕЛЬ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

**Берштейн Л.М.**, д.м.н., проф., НМИЦ им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0002-5112-3372](https://orcid.org/0000-0002-5112-3372)

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

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

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

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

**Кудайбергенова И.О.**, д.м.н., проф., Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), [orcid.org/0000-0003-3007-8127](https://orcid.org/0000-0003-3007-8127)

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

**Лемехов В.Г.**, д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), [orcid.org/0000-0001-8128-2553](https://orcid.org/0000-0001-8128-2553)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

## FOUNDER

The FSBI «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., National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0001-5580-4821](https://orcid.org/0000-0001-5580-4821)

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

## SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

**Berstein L.M.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia), [orcid.org/0000-0002-5112-3372](https://orcid.org/0000-0002-5112-3372)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

Издатель — АНМО «Вопросы онкологии»  
Тел./факс (812) 596-89-47,  
e-mail: [anmo@rion.spb.ru](mailto:anmo@rion.spb.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)  
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Все права защищены  
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Порядковый номер журнала: 624. Тираж 125 экз.  
Подписано в печать: 25.08.2023 г.  
Дата выхода в свет: 31.08.2023 г.

Отпечатано в ООО ИПП «Издательство Ладога», СПб., ул. Пестеля, д. 13/15, литера Б, пом 6Н

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications  
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011  
The magazine is published six times a year  
Distribution by subscription  
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website  
<http://voprosyonkologii.ru>  
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street  
E-mail: [journal@voprosyonkologii.ru](mailto:journal@voprosyonkologii.ru)  
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of oncology»  
Tel./Fax (812) 596-89-47,  
e-mail: [anmo@rion.spb.ru](mailto:anmo@rion.spb.ru) [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru)  
Publisher office adress: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

All rights reserved  
Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher  
We take no responsibility for the contents of advertising materials

Serial number: 624. The circulation is 125 copies  
Signed to print: 25.08.2023  
Published by: 31.08.2023

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



## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обзоры

### Reviews

Карачун А.М., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю.  
Вмешательство за пределами тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки: оправдан ли лапароскопический доступ?

592 Karachun AM, Samsonov DV, Grishko PYu  
*Intervention beyond total mesorectal excision in rectal cancer: is laparoscopic approach justified?*

Паньшин Г.А.  
Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы)

599 Panshin GA  
*The role of remote stereotactic body radiation therapy in oligometastatic disease (general issues)*

Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Неведов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н.  
Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения

605 Arseniev AI, Kanaev SV, Arseniev EA, Tarkov SA, Barchuk AA, Melnik YuS, Nefedov AO, Novikov RV, Zozulya AYu, Aristidov NYu, Antipov FE, Merezko YuO, Ilyin ND, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN  
*The non-targeted abscopal effect in high dose-rate radiobiology*

Грибкова И.В., Завьялов А.А.  
Источники НК-клеток для CAR-технологий

616 Gribkova IV, Zavyalov AA  
*Sources of NK cells for CAR-technologies*

Гарифуллин А.И., Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А., Агабекян Г.А.  
Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний

623 Garifullin AI, Pikin OV, Ryabov AB, Aleksandrov OA, Agabekyan GA  
*The role of nitric oxide in the development and treatment of cancer*

### Статистика

### Statistics

Бахарева Ю.О., Тараканова В.О., Рубаняк М.Ю., Каменских Е.М.  
Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология

631 Bakhareva YuO, Tarakanova VO, Rubanyak MYu, Kamenskich EM  
*Skin melanoma (C43): Analysing incidence and mortality trends in the context of the COVID-19 pandemic, molecular epidemiology*

Агаева А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю.  
Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака

639 Agaeva AV, Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV, Valkova LE, Dyachenko AA, Bogdanov DV, Valkov MYu  
*Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Archangelsk regional cancer registry data*

Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Кононова Г.А., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Миллер С.В.  
Влияние COVID-19 на эпидемиологию рака легкого в Томской области

648 Zhuikova LD, Polishchuk TV, Kononova GA, Ananina OA, Pikalova LV, Miller SV  
*Impact of COVID-19 on Lung Cancer Epidemiology in Tomsk Region*

### Оригинальные статьи

### Original articles

Протоколы клинических исследований

Clinical research protocols

Поляков А.Н., Гранов Д.А., Загайнов В.Е., Лядов В.К., Ефанов М.Г., Базин И.С., Поликарпов А.А., Лядова М.А., Шумская И.С., Францев Д.Ю., Шаповал С.В., Целоусова Л.М., Подлужный Д.В.  
Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривнутрипеченочной холангиокарциноме

656 Polyakov AN, Granov DA, Zagainov VE, Lyadov VK, Efanov MG, Bazin IS, Polikarpov AA, Lyadova MA, Shumskaya IS, Frantsev DYu, Shapoval SV, Tselousova LM, Podluzhny DV  
*Open prospective phase II randomized trial studying preoperative systemic and regional chemotherapy with gemcitabine and platinum-based agents in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma*

<b>Оригинальные статьи</b>	
Экспериментальные исследования	
<i>Добродеева Л.К., Самодова А.В.</i> Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях <i>in vitro</i> у больных злокачественными новообразованиями	
<b>Оригинальные статьи</b>	
Клинические исследования	
<i>Соколенко А.П., Бройде Р.В., Ни В.И., Соколова Т.Н., Городнова Т.В., Савоневич Е.Л., Мулкиджан Р.С., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н.</i> Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию	
<i>Спирина Л.В., Ковалева И.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзоннов Е.Л.</i> Связь экспрессии и содержания белков SRC-1, SRC-3 с транскрипционным профилем стероидных гормонов, факторов Brn-3a, TRIM16 в ткани папиллярного рака щитовидной железы	
<i>Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Васильев Д.А., Еналдиева Е.А., Криворотко П.В., Берштейн Л.М.</i> Повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы	
<i>Стукань А.И., Мурашко Р.А., Кутукова С.И., Горяинова А.Ю., Антипова В.В.</i> Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монокимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы	
<i>Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Криворотко П.В., Артемьева А.С., Валитова А.А., Хорошавина А.А., Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Михнин А.Е., Яганова Т.С. Канаев С.В.</i> Диагностические возможности маммосцинтиграфии при выявлении мультицентричных и минимальных форм рака молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов	
<i>Олькина А.Ю., Самсонов Г.С., Валеева Р.Т., Карачун А.М.</i> Сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки кишки в комбинации с пероральными антибиотиками или без добавления пероральных антибиотиков	
<i>Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Моталкина М.С., Никулина Ю.А., Добровольская Е.В., Елхова С.С., Ковязин А.К., Крамынин Л.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Семиглазова Т.Ю.</i> Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток	

<b>Original research</b>	
Experimental research	
665	<i>Dobrodeeva LK, Samodova AV</i> <i>Adhesive activity of peripheral venous blood leukocytes under in vitro conditions in patients with malignant neoplasms</i>
<b>Original research</b>	
Clinical research	
676	<i>Sokolenko AP, Broyde RV, Ni VI, Sokolova TN, Gorodnova TV, Savonevich EL, Mulkidjan RS, Kuligina ESh, Imyanitov EN</i> <i>Search for novel hereditary ovarian cancer susceptibility genes through whole-exome sequencing of responders to platinum-based therapy</i>
684	<i>Spirina LV, Kovaleva IV, Chizhevskaya SYu, Kondakova IV, Choyznzonov EL</i> <i>The correlation between the expression levels and the content of SRC-1 and SRC-3 proteins with the expression of steroid hormone receptors, Brn-3a Factors, and TRIM16 in papillary thyroid cancer tissue</i>
692	<i>Tsyrlina EV, Poroshina TE, Vasiliev DA, Enaldieva DA, Krivorotko PV, Bershtein LM</i> <i>DNA damage in peripheral blood mononuclear cells in patients with breast cancer</i>
699	<i>Stukan AI, Murashko RA, Kutukova SV, Goryainova AYU, Antipova VV</i> <i>Effect of Differences in the Expression Levels Steroid Hormone Receptors and HER2 in the Primary Tumor and Metastatic Focus on the Efficacy of Eribulin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer</i>
708	<i>Popova NS, Novikov SN, Krzhivitskiy PI, Zhukova LA, Krivorotko PV, Artemyeva AS, Valitova AA, Khoroshavina AA, Chernaya AV, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Mikhnin AE, Yaganova TS, Kanaev SV</i> <i>Diagnostic capabilities of scintimammography in detecting multicentric and minimal breast cancer of various molecular subtypes</i>
715	<i>Olkina AYU, Samsonov GS, Valeeva RT, Karachun AM</i> <i>Short-term outcome of surgery for rectal cancer: mechanical bowel preparation with and without oral antibiotics</i>
722	<i>Volchenkov SA, Filatova LV, Zyuzgin IS, Ishmatova IV, Zverkova AA, Motalkina MS, Nikulina YuA, Dobrovolskaya EV, Elkhova SS, Koviazin AK, Kramynin LA, Kolupaev NS, Isimbaeva AA, Semiglazova TYu</i> <i>The role of nutritional support on the recovery of patients with Hodgkin's lymphoma during high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation</i>

Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Ключе В.А., Фролов О.Н., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М.  
Результаты оценки эффективности персонализированной реабилитации больных раком предстательной железы

### **Дискуссии**

Стогова Н.А.

Латентная туберкулёзная инфекция у больных с онкологической патологией по данным кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным

### **Опыт работы онкологических учреждений**

Топузов Р.Э., Кислицына О.Н., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Аршба Э.А., Топузов Э.Э.

Илеостомия и колостомия в профилактике и лечении послеоперационных осложнений при колоректальном раке

Гурин М.Н., Берлев И.В., Глущенко В.А., Розенгард С.А., Шкуратов Р.В.

Изменения гемодинамики при лапароскопических операциях у онкогинекологических больных с морбидным ожирением

### **Клинический случай**

Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И., Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю.

Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2

Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Костромина Е.В., Кадырлеев Р.А., Курганская И.Х., Гришко П.Ю., Зиновьев Г.В., Рязанов В.В., Багненко С.С., Буровик И.А.

Редкое клиническое наблюдение: кавернозная гемангиома молочной железы. Особенности ультразвуковой и рентгенологической картины, сложности дифференциального диагноза

### **Лекция**

Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В.

Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Саппея и лимфогенное метастазирование рака молочной железы

### **История онкологии**

Новик В.И.

Развитие клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

732 Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, Kondrateva KO, Ponomarenko GN, Kluge VA, Frolov ON, Kudryashova TI, Donskich RV, Semiglazov VV, Nosov AK, Beliaev AM  
Assessment results of personalized rehabilitation efficacy in prostate cancer patients

### **Discussion**

739 Stogova NA

Latent Tuberculosis Infection in Patients with Oncological Pathology Based on Skin Test with Recombinant Tuberculosis Allergen

### **Practices of oncological institutions**

745 Topuzov RE, Kislitsyna ON, Erokhina EA, Bobrakov MA, Arshba EA, Topuzov EE

Ileostomy and colostomy in the prevention and treatment of postoperative complications in colorectal cancer

751 Gurin MN, Berlev IV, Glushchenko VA, Rosengard SA, Shkuratov RV

Haemodynamic changes during laparoscopic surgeries in oncogynecological patients with morbid obesity

### **Clinical case**

757 Panferova EV, Tepikina GN, Baryshnikov ES, Panferova EI, Murzin AA, Prokhorenko AN, Chupakhin IG, Klemesheva EY

A clinical case of successful treatment of HER2-low disseminated breast cancer with trastuzumab deruxtecan

761 Busko EA, Lyubimskaya ES, Kozubova KV, Smirnova VO, Artemeva AS, Kostromina EV, Kadyrleev RA, Kurganskaya IKh, Grishko PYu, Zinovev GV, Ryazanov VV, Bagненко SS, Burovick IA. A

Rare case report: cavernous hemangioma of the breast. Ultrasound and mammography features, challenges in differential diagnosis

### **Lecture**

768 Mnikhovich MV, Shiripenko IA, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Sidorova OA, Lozina MV, Romanov AV  
Lymphatic architecture of Sappey plexus and lymphatic metastasis of breast cancer

### **History of oncology**

778 Novik VI

Development of clinical cytology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology





*А.М. Карачун<sup>1,2</sup>, Д.В. Самсонов<sup>1,3</sup>, П.Ю. Гришко<sup>1</sup>*

## Вмешательство за пределами тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки: оправдан ли лапароскопический доступ?

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

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

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*A.M. Karachun<sup>1,2</sup>, D.V. Samsonov<sup>1,3</sup>, P.Yu. Grishko<sup>1</sup>*

## Intervention Beyond Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer: Is Laparoscopic Approach Justified?

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

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

<sup>3</sup>S.M. Kirov Medical Military Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

В настоящее время лапароскопические технологии активно применяются в хирургическом лечении рака прямой кишки. Однако отношение к выполнению видеоассистированных комбинированных вмешательств в полости таза остаётся спорным, безопасность и онкологическая адекватность таких операций ставится под сомнение. Настоящая статья демонстрирует обзор результатов исследований, представленных в современной литературе и посвящённых оценке приемлемости лапароскопической экстрафасциальной тотальной мезоректумэктомии. Несмотря на презентацию отдельных примеров успешного выполнения лапароскопических комбинированных вмешательств, малое количество наблюдений пока не позволяет рекомендовать рутинное использование указанного метода у больных раком прямой кишки T4b.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; хирургическое лечение; лапароскопические операции; комбинированные операции; экстрафасциальные вмешательства

**Для цитирования:** Карачун А.М., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю. Вмешательство за пределами тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки: оправдан ли лапароскопический доступ? Вопросы онкологии. 2023;69(4):592–598. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-592-598

Currently, laparoscopic technologies are widely used in the surgical treatment of rectal cancer. However, there is still cautiousness regarding the performance of video-assisted combined interventions in the pelvic cavity, with concerns raised about the safety and oncological adequacy of such procedures. This article provides an overview of the results of studies presented in contemporary literature devoted to the evaluation of the feasibility of laparoscopic extrafascial total mesorectal excision. Although there have been reports of successful outcomes in individual cases of laparoscopic combined interventions, the limited number of observations at present does not support the routine recommendation of this method for patients with T4b rectal cancer.

**Keywords:** rectal cancer; surgical treatment; laparoscopic surgery; combined operations; extrafascial excision

**For citation:** Karachun AM, Samsonov DV, Grishko PYu. Intervention beyond total mesorectal excision in rectal cancer: is laparoscopic approach justified? *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):592–598. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-592-598

### Введение

Несмотря на успехи современной неoadъювантной терапии рака прямой кишки, к сожалению, она не всегда способна обеспечить негативный статус циркулярного края резекции [1, 2]. Инвазия опухоли прямой кишки в соседние структуры требует выполнения обширного и технически сложного хирургического вмешательства с частичным или полным удалением единым блоком соседнего инфильтрированного органа (органов). При этом экстрафасциальные операции ассоциируются с высокой частотой

послеоперационных осложнений и увеличенным риском микроскопически положительных краев резекции (операция R1) [3].

Впервые лапароскопическое вмешательство по поводу рака толстой кишки выполнено в 1991 г. М. Jacobs [3]. Ранние итоги лапароскопической хирургии колоректального рака оказались менее благоприятными, чем ожидалось, с высокой частотой имплантационных метастазов по ходу раневых каналов, что ставило под сомнение радикализм таких операций и предполагало их неудовлетворительные отдаленные результаты [5, 6]. В дальнейшем были

инициированы несколько международных рандомизированных исследований, дизайн которых был ориентирован на получение доказательств I уровня, подтверждающих гипотезу об эквивалентности отдаленных результатов лапароскопических и открытых операций при раке толстой кишки. Однако многочисленные аспекты, уникальные для анатомии прямой кишки и ее хирургии, внесли свой вклад в исключение пациентов этой категории из первых клинических исследований [7]. Лишь в рандомизированном исследовании CLASICC сообщалось о результатах лапароскопических вмешательств, выполненных 242 больным раком прямой кишки. 5-летнее наблюдение за пациентами продемонстрировало отсутствие достоверных различий в частоте местного рецидива, безрецидивной и общей выживаемости, несмотря на некоторую тенденцию к лучшей 5-летней выживаемости после лапароскопических операции, чем после открытых (60,3 % против 52,9 % соответственно,  $p = 0,132$ ) [8].

Исследование III фазы COLOR II [9] показало преимущества лапароскопической мезоректумэктомии в объемах интраоперационной кровопотери, длительности пребывания в стационаре и сроках восстановления функции кишечника. Различий в частоте положительного циркулярного края резекции, уровнях послеоперационных осложнений и летальности не наблюдалось. Частота локорегионарного рецидива через 3 года наблюдения была идентична для групп открытой и лапароскопической хирургии и составила 5,0 %. Общая и безрецидивная выживаемость являлись сопоставимыми [10].

В исследовании COREAN также не было отмечено достоверных различий в 10-летней общей (74,1 % и 76,8 %) и безрецидивной (59,3 % и 64,3 %) выживаемости между пациентами, оперированными из открытого и лапароскопического доступов [11].

Итоги двух последующих рандомизированных исследований ALaCaRT [12] и ACOSOG Z6051 [13] оказались не столь обнадеживающими. Сравнение качества выполнения тотальной мезоректумэктомии при видеоассистированных и открытых операциях не обнаружило преимуществ лапароскопического метода. Лапароскопическая резекция характеризовалась достоверно большей длительностью выполнения, положительные циркулярный и дистальный края резекции встречались у таких пациентов чаще. Послеоперационный койко-день и частота осложнений достоверно не различались в обеих группах. Оба исследования заключили, что полученные результаты не дают достаточных оснований для рутинного использования при раке прямой кишки лапароскопических вмешательств. Одна-

ко последующее 2-летнее наблюдение за пациентами, включенными в исследование ALaCaRT, показало, что частота локорегионарных рецидивов составила 5,4 % и 3,1 %, безрецидивная выживаемость — 80 % и 82 %, а общая выживаемость — 94 % и 93 % для лапароскопических и открытых резекций соответственно [14]. Все различия оказались статистически незначимыми. Аналогичные результаты продемонстрировало и ACOSOG Z6051. 2-летние показатели безрецидивной выживаемости при лапароскопическом и открытом доступе достигли 79,5 % и 83,2 %, частоты локорегионарных рецидивов — 4,6 % и 4,5 %, отдаленных метастазов 14,6 % и 16,7 % соответственно. Описанные различия являлись незначимыми [15].

Анализ итогов лечения более 18 000 пациентов из национальной онкологической базы данных США (National Cancer Data Base), подвергшихся лапароскопическим низким передним резекциям прямой кишки, отметил сопоставимые краткосрочные и долгосрочные онкологические результаты как при открытом, так и при миниинвазивном доступе [16].

Накопленные к настоящему времени данные, способствовали тому, что лапароскопические технологии, с определенными оговорками (достаточная квалификация хирурга, учёт возможных неблагоприятных факторов, таких как ожирение, предшествующие операции на органах брюшной полости, острая кишечная непроходимость, перфорация опухоли), признаны легитимными в лечении рака прямой кишки руководствами авторитетных онкологических организаций.

**Дискуссия.** Однако ни в одно из указанных выше исследований не были включены пациенты с глубиной опухолевой инвазии T4b. Почему же? Особое отношение к данной категории пациентов вполне оправдано. Ведь они требуют выполнения особых вмешательств — комбинированных операций с резекцией соседних структур, мультиорганных резекций.

Условно открытые вмешательства позиционируются как «хирургия глаз и рук», в то же время видеоэндоскопические как «хирургия только глаз». Врач в ходе лапароскопической операции лишен других вариантов оценки распространения опухолевого процесса, кроме визуального, не может тактильно определить границы опухолевого инфильтрата.

Распространено также утверждение, что лапароскопическая хирургия — это хирургия эмбриональных слоёв. При видеоассистированной тотальной мезоректумэктомии оператор вынужден чётко придерживаться эмбрионального слоя, ограниченного мезоректальной фасцией. Малейшее отклонение грозит повреждением соседних

структур и кровотоком. Даже незначительное по объёму кровопотери кровотечение способно нарушить визуализацию эмбрионального слоя. Таким образом, при необходимости выполнения экстрафасциальной мобилизации прямой кишки лапароскопический метод сталкивается со значительными трудностями в определении границ резекции и высокими рисками интраоперационных осложнений.

Правда выполнение комбинированного вмешательства в объёме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки с резекцией органов подбрюшинного этажа полости таза (влагалище, предстательная железа, мышцы тазового дна) с использованием лапароскопических технологий, как правило, не представляет особых трудностей, т. к. промежностный этап операции выполняется фактически из открытого доступа [17].

Давно отмечено, что операции по поводу рака прямой кишки T4 характеризуются повышенной частотой послеоперационных осложнений, более высоким уровнем R1 резекций [18, 19]. Этим обусловлено весьма скептическое отношение большинства специалистов к лапароскопической хирургии местнораспространенного рака T4b.

Так руководство Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [20] прямо указывает, что лапароскопические вмешательства не показаны для местнораспространенного рака прямой кишки с прогнозируемым положительным циркулярным краем резекции. В отношении таких опухолей «высокого риска» предпочтение отдается открытой хирургии. Не рекомендуется лапароскопическая хирургия для опухолей T4 Французской исследовательской группой хирургии рака прямой кишки (French Research Group of Rectal Cancer Surgery, GRECCAR) и Французским национальным обществом колопроктологии (French National Coloproctology Society, SNFCP) [21]. Правда в большинстве других актуальных онкологических руководств этот вопрос никак не затрагивается.

Всё же в литературе периодически встречаются сообщения об исследовании эффективности и безопасности экстрафасциальной тотальной мезоректумэктомии, которые носят единичный, несистемный и ретроспективный характер, кроме того грешат малым количеством включённых пациентов. Трудности с оценкой представленных результатов обусловлены еще и тем, что авторы публикаций, в связи с ограниченным количеством наблюдений, объединяют больных раком ободочной кишки и раком прямой кишки в единую группу колоректального рака. Зачастую, единственной информацией доступной из подобных публикаций является количество

больных раком прямой кишки в исследовании. Все-таки видеоассистированная резекция опухоли ободочной кишки даже категории T4 — это существенно другая операция, чем лапароскопическая резекция прямой кишки в условиях лимитированного пространства, ограниченной видимости и подвижности, при наличии постлучевого фиброза.

Так в опубликованном в 2017 г. нидерландскими авторами [22] мета-анализе результатов лапароскопической хирургии колоректального рака T4, пациенты с локализацией опухоли в прямой кишке присутствовали только в двух исследованиях из 13.

В первом из них [23], выполненном в Японии и носившем проспективный одноцентровой характер, из 126 наблюдений по поводу рака прямой кишки оперировано 16 пациентов лапароскопическим доступом и 13 — открытым. Предоперационная химиолучевая терапия выполнена только 14 оперированным. Мультивисцеральный характер резекций был обусловлен вмешательством на мочевом пузыре, влагалище, яичниках, семенных пузырьках, простате, мышцах, поднимающих задний проход. В большинстве случаев (14 — из лапароскопического доступа и 9 — из открытого) удаление прямой кишки выполнено в объёме брюшно-промежностной экстирпации. К сожалению, результаты лечения больных раком прямой кишки отдельно в публикации не представлены. В целом, 95,0 % лапароскопических и 98,5 % открытых операций охарактеризованы как R0. Конверсия доступа осуществлена в 6,7 %. Послеоперационные осложнения сопутствовали 28,3 % лапароскопических вмешательств и 24,2 % — открытых. Послеоперационная летальность отсутствовала.

Второе южнокорейское ретроспективное одноцентровое исследование [24] включило 293 пациента, из которых раком прямой кишки T4 страдали 89. Из них 68 выполнены открытые операции, 21 — лапароскопические. К сожалению, также отсутствует отдельный анализ результатов лечения для данной категории пациентов. В общей группе больных колоректальным раком T4 частота послеоперационных осложнений после открытых вмешательств была достоверно выше: 31,5 % против 14,1 %. Отдаленные результаты не имели статистически значимых различий между лапароскопической и открытой группами: 5-летняя общая выживаемость составила 95,3 % и 86,5 % соответственно, безрецидивная — 81,8 % и 73,9 %.

В 2011 г. французскими исследователями [3] опубликован анализ результатов лапароскопических резекций, выполненных 39 больным колоректальным раком cT4, причем локализация

опухоли в прямой кишке имела место только в 12 случаях. По данным предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) таза, регистрировалась инвазия опухоли в боковые стенки таза, мочевого пузыря, влагалище, яичник, предстательную железу или семенные пузырьки. Все больные раком прямой кишки за 6-8 нед. до хирургического лечения получили курс неоадьювантной химиолучевой терапии. Операции носили комбинированный характер. Инвазия рака прямой кишки в соседние структуры (pT4b) отмечена морфологом у 7 пациентов, R0 резекция подтверждена у 9 оперированных. К конверсии доступа у больных данной категории пришлось прибегнуть дважды, послеоперационной летальности не отмечено, послеоперационные осложнения развились в 5 случаях. Медиана наблюдения к моменту публикации составила 19 мес. К сожалению, авторами отдельно не представлены отдаленные результаты лечения больных раком прямой кишки. Общая выживаемость для всех включенных пациентов составила 97 %, безрецидивная — 89 %.

В 2016 г. сообщены результаты французского мультицентрового проспективного исследования [25], произведшего сравнительный анализ 52 лапароскопических и 52 открытых операций у больных раком прямой кишки pT4. Правда у большинства пациентов (82,3 % в лапароскопической группе и 62,7 % — в открытой) опухоли стадированы как pT4a. А мультиорганные резекции лапароскопически выполнены всего 14 пациентам, из открытого доступа — 28. Уровень конверсии доступа достиг 21,2 %. В целом авторами получены удовлетворительные результаты. R0 резекция достигнута в 80,8 % случаев из лапароскопического доступа, в 82,7 % — из открытого. Частота послеоперационных осложнений после лапароскопических резекций оказалась ниже (30,8 % против 48,1 %), хотя различия являлись статистически незначимыми ( $p = 0,108$ ). 3-летняя общая выживаемость также достоверно не отличалась: 66,7 % — при малоинвазивном доступе и 64,1 % — при открытом. Авторы предположили, что лапароскопическая резекция при раке прямой кишки pT4 может обеспечить хорошие патоморфологические и онкологические результаты.

Исследователями из Южной Кореи [26] опубликован собственный опыт 54 мультивисцеральных резекций при колоректальном раке T4b. По поводу рака прямой кишки оперированы 22 пациента, из них 19 — лапароскопически и 3 — открыто. При выполнении видеоассистированных операций конверсии доступа не было. Это позволило авторам высказаться об удовлетворительной технической осуществимости лапароскопических мультиорганных резекций

при раке прямой кишки. К сожалению, отдельно непосредственные и отдаленные результаты вмешательств для указанной подгруппы не были продемонстрированы.

В современной литературе имеются сообщения [27–29] о единичных случаях лапароскопически-ассистированной абдоиносакральной резекции прямой кишки с открытым выполнением промежуточного этапа. Авторы докладывают об успешном выполнении подобных вмешательств в объеме R0 резекции.

О первом успешном случае лапароскопически-ассистированной экзентерации таза было сообщено в 2013 г. [30]. У 62-летнего пациента было отмечено распространение рака прямой кишки на семенные пузырьки, мочевого пузыря, предстательную железу и внутренний ректальный сфинктер. Операция включала открытый промежуточный этап, длилась почти 14 часов, сопровождалась кровопотерей в 600 мл. Была достигнута R0 резекция. Опухоль стадирована как pT4bN0M0. Несмотря на то, что послеоперационный период осложнился спасочной тонкокишечной непроходимостью, потребовавшей повторного вмешательства, пациент был благополучно выписан на 29 сутки послеоперационного периода.

В 2015 г. был уже опубликован сравнительный анализ непосредственных результатов 9 лапароскопических и 58 открытых экзентераций таза при злокачественных опухолях, куда вошли 13 пациентов с новообразованиями других тазовых органов [31]. Интраоперационная кровопотеря была значительно ниже при использовании лапароскопических технологий (830 мл против 2 769 мл). Продолжительность операции (935 мин. против 883 мин.) и частота резекций R0 (77,8 % против 75,9 %) достоверно не различались между лапароскопической и открытой группами. Частота послеоперационных осложнений была ниже в группе с лапароскопическим доступом (66,7 % против 89,7 %), хотя различия не достигли значимого уровня.

Одно из наиболее крупных исследований было выполнено китайскими специалистами [32]. Оно являлось ретроспективным и включило 125 больных раком прямой кишки pT4, получивших лечение в Западно-китайский госпитале при Сычуаньском университете. В выборке присутствовали как опухоли категории T4b, так и T4a. Все пациенты оперированы одним опытным хирургом (Ziqiang Wang), 39 из них выполнены открытые операции, 86 — лапароскопические. При патоморфологическом исследовании pT4b опухоль диагностирована у 26 оперированных в открытой группе и у 31 — в лапароскопической. К сожалению, отдельно непосредственные и отдаленные результаты



для комбинированных операций представлены не были. Лапароскопические операции сопровождались значимо меньшей средней кровопотерей (80 против 20 мл,  $p < 0,001$ ). Средняя продолжительность малоинвазивных вмешательств (160 против 172,5 мин.,  $p = 0,141$ ), частота послеоперационных осложнений (10,5 % против 23,1 %,  $p = 0,063$ ), 3-летняя общая выживаемость (79,1 % против 71,8 %,  $p = 0,981$ ), 3-летняя безрецидивная выживаемость (68,6 % против 66,7 %,  $p = 0,900$ ) достоверно не отличались от соответствующих характеристик открытых. Конверсия доступа потребовалась в 2 случаях из 86.

Теми же авторами опубликованы результаты [33] лапароскопической тотальной мезоректумэктомии, выполнявшейся в комбинации с резекцией семенных пузырьков и предстательной железы. В исследование ретроспективно были включены 6 пациентов мужского пола, подвергнутых операции после химиолучевой терапии. В 4 случаях выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, в 1 — низкая передняя резекция, в 1 — брюшно-анальная резекция. Средняя продолжительность операции составила 255 мин. (185–410), средняя величина кровопотери — 115 мл (50–400). Во всех случаях удалось добиться R0 резекции. Послеоперационные осложнения отмечены у 3 больных, послеоперационной летальности не зарегистрировано. При медиане наблюдения в 24 месяца местных рецидивов не отмечено, у 3 пациентов зарегистрированы отдаленные метастазы.

В отечественных исследованиях [34, 35, 36] результатов лапароскопической хирургии рака прямой кишки тоже присутствуют пациенты со степенью опухолевой инвазии T4b. Однако количество оперированных данной категории в публикациях также невелико, а отдельно итоги мультиорганных резекций не представлены.

### Заключение

Выполнение лапароскопических вмешательств за пределами тотальной мезоректумэктомии вызывает опасения риском увеличения частоты осложнений и R1 резекции. Современные исследования грешат малым количеством наблюдений, демонстрацией результатов лечения объединенной группы больных колоректальным раком T4 в отсутствие изоляции случаев рака прямой кишки T4b.

Для некоторых категорий пациентов технически возможно выполнение комбинированных резекций прямой кишки из лапароскопического доступа. Однако в актуальной литературе отсутствуют достоверные доказательства безопасно-

сти и онкологической адекватности указанных вмешательств.

Для формирования отношения к лапароскопической экстрафасциальной тотальной мезоректумэктомии необходимо крупное проспективное исследование, выполненное специалистами, обладающими надлежащим хирургическим опытом. В отсутствие подобных публикаций лапароскопический доступ для рака прямой кишки T4b не может быть рекомендован в качестве рутинной технологии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Самсонов Д.В., Карачун А.М., Пелипась Ю.В., и др. Циркулярный край резекции – актуальный прогностический фактор хирургического лечения рака прямой кишки. Вопросы онкологии. 2014;60(6):679-682 [Samsonov DV, Karachun AM, Pelipas YuV, et al. Circular resection margin - The actual predictor of surgical treatment for rectal cancer. Voprosy Onkologii. 2014;60(6):679-682 (In Russ.)].
2. Самсонов Д.В., Карачун А.М., Правосудов И.В., и др. Прогностическое значение постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки. Вопросы онкологии. 2019;65(1):135-141 [Samsonov DV, Karachun AM, Pravosudov IV, et al. Prognostic value of post-radiation regression of locally advanced rectal cancer. Voprosy onkologii. 2019;65(1):135-141 (In Russ.)].
3. Bretagnol F, Dedieu A, Zappa M, et al. T4 colorectal cancer: is laparoscopic resection contraindicated? Colorectal Dis. 2011;13(2):138-143. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02380.x.
4. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc. 1991;1(3):144-50.
5. Boller AM, Nelson H. Colon and rectal cancer: laparoscopic or open? Clin Cancer Res. 2007;13(22):6894-6896. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1138.
6. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. Br J Surg. 1995;82(3):295-298. doi:10.1002/bjs.1800820305.
7. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Доманский А.А., и др. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы. Поволжский онкологический вестник. 2016; 5(27):76-82 [Karachun AM, Samsonov DV, Domanskiy AA, et al. Minimally invasive surgery of rectal cancer: Problems and prospects. Oncology Bulletin of the Volga Region. 2016;5(27):76-82 (In Russ.)].
8. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010;97(11):1638-1645. doi:10.1002/bjs.7160.
9. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR



- II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):210-8. doi:10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
10. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1324-1332. doi:10.1056/NEJMoa1414882.
  11. Park JW, Kang S-B, Hao J, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): 10-year follow-up of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(7):569-577. doi:10.1016/S2468-1253(21)00094-7.
  12. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(13):1356-1363. doi:10.1001/jama.2015.12009.
  13. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(13):1346-1355. doi:10.1001/jama.2015.10529.
  14. Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, et al. Disease-free survival and local recurrence after laparoscopic-assisted resection or open resection for rectal cancer: the australasian laparoscopic cancer of the rectum randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):596-602. doi:10.1097/SLA.0000000000003021.
  15. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free survival and local recurrence for laparoscopic resection compared with open resection of stage II to III rectal cancer: follow-up results of the ACOSOG Z6051 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2019;269(4):589-595. doi:10.1097/SLA.0000000000003002.
  16. Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM, et al. Laparoscopic versus open low anterior resection for rectal cancer: results from the national cancer database. *J Gastrointest Surg.* 2014;19(1):124-131. doi:10.1007/s11605-014-2614-1.
  17. Akiyoshi T. Technical feasibility of laparoscopic extended surgery beyond total mesorectal excision for primary or recurrent rectal cancer. 2016;22(2):718-726. doi:10.3748/wjg.v22.i2.718.
  18. Amshel C, Avital S, Miller A, et al. T4 rectal cancer: analysis of patient outcome after surgical excision. *Am Surg.* 2005;71(11):901-3; discussion 904.
  19. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(12): 2055-2063. doi:10.1007/s10350-004-0716-7.
  20. NCCN Guidelines®. Rectal Cancer. Version 4.2022. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2023;110. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf).
  21. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis.* 2017;19(2):115-122. doi:10.1111/codi.13550.
  22. Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, et al. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(12):4902-4912. doi:10.1007/s00464-017-5544-7.
  23. Nagasue Y, Akiyoshi T, Ueno M, et al. Laparoscopic versus open multivisceral resection for primary colorectal cancer: comparison of perioperative outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(7):1299-1305. doi:10.1007/s11605-013-2222-5.
  24. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Clinically suspected T4 colorectal cancer may be resected using a laparoscopic approach. *BMC Cancer.* 2016;16(1):714. doi:10.1186/s12885-016-2753-8.
  25. de'Angelis N, Landi F, Vitali GC, et al. Multicentre propensity score-matched analysis of laparoscopic versus open surgery for T4 rectal cancer. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3106-3121. doi:10.1007/s00464-016-5332-9.
  26. Kim KY, Hwang DW, Park YK, et al. A single surgeon's experience with 54 consecutive cases of multivisceral resection for locally advanced primary colorectal cancer: can the laparoscopic approach be performed safely? *Surg Endosc.* 2012;26(2):493-500. doi:10.1007/s00464-011-1907-7.
  27. Williams GL, Gonsalves S, Bandyopadhyay D, et al. Laparoscopic abdominosacral composite resection for locally advanced primary rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2008;12(4):299-302. doi:10.1007/s10151-008-0439-1.
  28. Lengyel J, Sagar PM, Morrison C, et al. Multimedia article. Laparoscopic abdominosacral composite resection. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(9):1662-1664. doi:10.1007/DCR.0b013e3181afbddd.
  29. Nagasaki T, Akiyoshi T, Ueno M, et al. Laparoscopic abdominosacral resection for locally advanced primary rectal cancer after treatment with mFOLFOX6 plus bevacizumab, followed by preoperative chemoradiotherapy. *Asian J Endosc Surg.* 2014;7(1):52-55. doi:10.1111/ases.12068.
  30. Mukai T, Akiyoshi T, Ueno M, et al. Laparoscopic total pelvic exenteration with en bloc lateral lymph node dissection after neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced primary rectal cancer. *Asian J Endosc Surg.* 2013;6(4):314-317. doi:10.1111/ases.12047.
  31. Uehara K, Nakamura H, Yoshino Y, et al. Initial experience of laparoscopic pelvic exenteration and comparison with conventional open surgery. *Surg Endosc.* 2016;30(1):132-138. doi:10.1007/s00464-015-4172-3.
  32. Zhang X, Wu Q, Hu T, et al. Laparoscopic versus conventional open surgery in T4 rectal cancer: A case-control study. *J Minim Access Surg.* 2019;15(1):37-41. doi:10.4103/jmas.JMAS\_67\_18.
  33. Zhang X, Deng X, Li J, et al. Laparoscopic total mesorectal excision combined with en-bloc seminal vesicle and prostate resection for rectal cancer after chemoradiotherapy. *ANZ J Surg.* 2020;90(12):E168-E171. doi:10.1111/ans.16239.
  34. Каприн А.Д., Иванов С.А., Ерыгин Д.В., и др. Лапароскопические операции в лечении больших местнораспространенным раком прямой кишки – непосредственные результаты. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;8(2):6-15 [Kaprין AD, Ivanov SA, Erygin DV, et al. Laparoscopic surgery in patients with locally advanced rectal cancer - short-term outcomes. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;8(2):6-15 (In Russ.)]. doi:10.17116/hirurgia20190826.
  35. Разбирин В.Н., Бутенко А.В. Функциональные результаты открытой и лапароскопической передней резекции при раке прямой кишки. *Онкохирургия.*

2012;4(1):33–37 [Razbirin VN, Butenko AY, Laparoscopic and open anterior resection for rectal cancer: functional results. *Oncosurgery*. 2012;4(1):33–37 (In Russ.)].

surgery in patients with rectal cancer. *Practical oncology*. 2002;3(2):93–104 (In Russ.)].

36. Шельгин Ю.А., Воробьев Г.И., Фролов С.А., и др. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки. *Практическая онкология*. 2002;3(2):93–104 [Shelygin YuA, Vorobiev GI, Frolov SA, et al. Laparoscopic

Поступила в редакцию 09.02.2023

Прошла рецензирование 17.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

*Карачун Алексей Михайлович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.

\**Самсонов Денис Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>, SPIN ID: 8373-5383, [desavl@mail.ru](mailto:desavl@mail.ru).

*Гришко Павел Юрьевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>.

*Karachun Alexei*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.

\**Samsonov Denis Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>, SPIN ID: 8373-5383, [desavl@mail.ru](mailto:desavl@mail.ru).

*Grishko Pavel*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>.



*Г.А. Паньшин*

## Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы)

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

*G.A. Panshin*

## The Role of Remote Stereotactic Body Radiation Therapy in Oligometastatic Disease (General Issues)

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

С момента первого определения Hellman и Weichselbaum в 1995 г. концепция олигометастатического заболевания является важной областью клинической онкологии. При этом направленная на очаги метастазирования местная абляционная терапия оказалась действенной альтернативой хирургическому подходу. В то же время стереотаксическая абляционная радиотерапия тела продемонстрировала высокий уровень достижения местного контроля над метастатическим процессом с получением повышенных результатов выживаемости больных, по сравнению с стандартным паллиативным лечением в этих условиях и, в то же время — с низким уровнем токсичности. Вместе с тем, до настоящего времени нет единого мнения относительно терапевтических и прогностических аспектов этого заболевания.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли; олигометастатическая болезнь; дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела

**Для цитирования:** Паньшин Г.А. Роль дистанционной стереотаксической абляционной радиотерапии тела при олигометастатической болезни (общие вопросы). Вопросы онкологии. 2023;69(4):599-605. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-599-604

Since the first definition by Hellman and Weichselbaum in 1995, the concept of oligometastatic disease has been a crucial area of clinical oncology. At the same time, metastases-directed locally ablative treatment turned out to be an effective alternative to the surgical approach. Additionally, stereotactic body radiation therapy has demonstrated a high level of achieving local control over the metastatic process, resulting in improved patient survival outcomes compared to standard palliative treatment in these conditions, with low toxicity levels.

However, as of the present time, there is no consensus regarding the therapeutic and prognostic aspects of this disease.

**Keywords:** malignant tumors; oligometastatic disease; remote stereotactic body radiation therapy

**For citation:** Panshin GA. The role of remote stereotactic body radiation therapy in oligometastatic disease (general issues). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):599-604. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-599-604

### Введение

Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли широко рассматриваются как системное заболевание, исторически сложилось так, что их наличие уже с отдаленными метастазами расценивалось как стадия IV или терминальная стадия заболевания, при которой возможно применение лишь паллиативного лечения. При этом фармакотерапия была стандартным выбором специального лечения метастатического рака, включая цитотоксическую химиотерапию, молекулярную терапию и гормональную терапию. Вместе с тем, несмотря на явные достижения в фармакотерапии, прогноз метастатического рака до настоящего времени остается неудовлетворительным [1, 2].

В то же время следует отметить и тот факт, что в популяции пациентов с метастатическим

раком становится очевидным, что часть из них имеет олигометастатическое состояние; при котором местная противоопухолевая терапия метастатических поражений приводит, в ряде случаев, к вполне удовлетворительной выживаемости больных, сравнимой, в какой-то мере, с таковой и при неметастатическом заболевании.

Следует подчеркнуть, что клиническая концепция олигометастатического состояния берет свое начало в метастазэктомиях, выполненных в 1920-х и 1930-х гг. прошлого столетия. В последующие 50 лет, в частности, полная резекция печеночных метастазов колоректального рака и легочных метастазов сарком и почечно-клеточного рака стала также потенциально лечебным вмешательством. В 1990-х г. стереотаксическая абляционная радиотерапия тела (SABR/SBRT) была разработана как альтернатива метастазэк-

томии, и примерно в то же время, а именно в 1995 г., Hellman и Weichselbaum ввели термин «олигометастазы» и впервые предложили концепцию олигометастатической болезни (ОМБ) с ограниченным числом метастазов злокачественной опухоли, которая, по их мнению, представляет собой промежуточную стадию опухолевого процесса между локо-регионарно распространенным и метастатическим заболеванием и все еще поддается излечению [3].

При этом параллельно радиочастотная абляция была модифицирована для чрескожного применения и лечения опухолей печени под радиологическим контролем. Другие методы также стали доступны в клинической онкологии, включая крио- и лазеротерапию, микроволновую гипертермию, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук и инъекции этанола [4, 5]. Вместе с тем, до последнего времени все еще не было единого мнения относительно окончательного определения ОМБ, хотя в рамках большинства клинических протоколов ОМБ определялась как наличие от одного до пяти метастатических поражений [6, 7]. При этом как олигометастазы, так и первичная опухоль считаются активными в онкологическом плане, но в то же время, в последующем, вполне излечимыми. Основываясь на этой концепции, клиницисты начали лечить этих пациентов, используя местную противоопухолевую терапию, в т. ч. и стереотаксическую абляционную радиотерапию тела, именно с терапевтической целью. Тем не менее, детали этого лечения до настоящего времени сильно различались, и только в небольшом количестве исследований проспективно изучался оптимальный противоопухолевый терапевтический подход к данной категории онкологических больных [8–17].

Следует подчеркнуть, что за несколько десятилетий стереотаксическая абляционная радиотерапия, также называемая стереотаксической радиотерапией тела (СРТТ), и стереотаксическая радиохирurgia стали неинвазивной альтернативой хирургическому лечению метастазов [18–21].

Необходимо отметить, что эти радиотерапевтические технологии были быстро приняты для практического применения, несмотря на отсутствие на тот период времени клинических данных, подтверждающих их эффективность. При этом в серии ряда нерандомизированных исследований по стереотаксической радиотерапии метастазов всевозможных локализаций из различных злокачественных опухолей было продемонстрировано, что у немалой части облученных больных (около 20 %) [22] удается достигнуть продолжительной выживаемости без прогрессирования в течение 2–4 лет и выше, даже среди пациентов с изначально плохим прогнозом (метастазы в головной мозг) [23]. В то же время

многие фундаментальные вопросы, касающиеся олигометастатического состояния у онкологических больных, в т. ч. биологические характеристики и биомаркеры, указывающие на олигометастатический статус, остаются без ответа и диагностика ОМБ основывается исключительно на данных методов визуализации. В то же время небольшое количество метастазов при визуализации может представлять различные клинические сценарии, с различным прогнозом и различными стратегиями специального лечения. Это обстоятельство несомненно подтверждает актуальность изучения этой проблемы. Данный обзор направлен на краткое ознакомление с современной классификацией ОМБ и роли СРТТ в лечении олигометастатического заболевания.

### Основная часть

Следует подчеркнуть, что до определенного времени имеющиеся данные об использовании СРТТ при ОМБ в основном были получены из ретроспективных одноцентровых исследований со значительной неоднородностью в критериях включения пациентов, а также определения самой ОМБ и сообщаемых исходах. Учитывая это обстоятельство, группа международных экспертов, представляющих Европейскую организацию по исследованию и лечению рака (ЕОRTC) и Европейское общество лучевой терапии и онкологии (ESTRO), опубликовала в 2020 г. консенсусные рекомендации по классификации и номенклатуре олигометастатических заболеваний, которая выделяла четыре основных состояния ОМБ [24].

1. Синхронная ОМБ — когда отдаленные метастазы выявляются вместе с активной первичной опухолью (M1). *Условие: число метастазов не должно превышать 5 вместе с активной опухолью.*

2. Олигорецидив (метахронная ОМБ) — рецидив, возникший на фоне лечения или в течение трех мес. после первичной диагностики. *Условие: контроль над первичной опухолью.*

3. Олигопрогрессирование (метахронная ОМБ) — прогрессирование нескольких очагов на фоне распространенной, но стабильной метастатической болезни. *Условие: стабилизация или ответ большинства метастатических очагов и первичной опухоли на фоне системного лечения.*

4. Олигоперсистенция — сохраняющиеся очаги без прогрессирования после системного лечения.

Вместе с тем были предусмотрены и три фазы ОМБ.

1. «De-novo» ОМБ — впервые выявленная олигометастатическая болезнь:  
– синхронная ОМБ,



- олигорецидив,
- олигопрогрессирование.
- 2. Повторная ОМБ — пациенты с диагностированной ранее и леченой ОМБ:
  - олигорецидив,
  - олигопрогрессирование,
  - олигоперсистенция.
- 3. Индуцированная ОМБ — пациенты с ранее диагностированной полиметастатической болезнью (ПМБ):
  - олигорецидив,
  - олигопрогрессирование,
  - олигоперсистенция.

Комментируя отдельные положения данной классификации, хотелось бы отметить, что, в частности, олигометастаз *de novo*, олигорецидив, олигопрогрессирование и олигоперсистенция представляют четыре категории олигометастатического заболевания, соответствующие различным клиническим сценариям, которые охватывают практически весь спектр ОМБ [25, 26].

При этом термин «олигометастаз *de novo*» относится к недавно диагностированному раку с несколькими метастазами, выявленными одновременно с первичной опухолью. Олигорецидив относится к пациентам, которые лечились от метастатического заболевания и имеют рецидив в нескольких новых метастатических областях. Олигопрогрессия относится к пациентам, у которых злокачественный процесс контролируется системным противоопухолевым лечением и прогрессирует только в нескольких метастатических очагах, тогда как олигоперсистенция относится к пациентам, которые реагируют на системное лечение, но все еще имеют несколько метастатических очагов.

Весьма важным обстоятельством является то, что у пациента могут наблюдаться динамические переходы между олигорецидивным, олигопрогрессирующим и олигоперсистирующим заболеванием в зависимости от ответа на местную и системную противоопухолевую терапию. Например, в группе больных с олигометастатическим раком предстательной железы потребовалось в среднем четыре курса радикального местного лечения на протяжении всего метастатического заболевания. В результате переход из одного олигометастатического состояния в другое не всегда указывает на прогрессирование заболевания, а скорее на действительно ограниченный олигометастатический фенотип.

Кроме того, в том же 2020 г., был опубликован консенсус европейских и американских специалистов ESTRO-ASTRO [27].

В нем было обозначено, что ОМБ возможна независимо от локализации первичной опухоли и ее гистологической структуры, даже несмотря на то, что при некоторых агрессивных типах

опухоли (к примеру, мелкоклеточный рак легкого) развитие ОМБ представляется достаточно маловероятным. Вместе с тем, в рамках консенсуса не было принято решения о том, какое количество метастазов может рассматриваться в качестве ОМБ, в то время как в литературе ОМБ наиболее часто определяется при наличии 3-5 метастазов. Иными словами, пока еще нет четких критериев, позволяющих разделить полиметастатические и олигометастатические состояния, в связи с чем каждый клинический случай должен рассматриваться индивидуально. Следует отметить, что абляционное лечение олигометастазов должно быть первоначально максимально эффективным и может быть реализовано, в основном, за счет местного хирургического вмешательства, а также применения радиочастотной абляции или СРТТ.

При этом, как известно, СРТТ — это метод радиотерапии под визуальным контролем, который доставляет высокие очаговые дозы с высокой точностью к небольшим целевым объемам за одну или небольшое количество фракций, сводя при этом к минимуму лучевую нагрузку на «нецелевые ткани».

Следует подчеркнуть, что у пациентов, отказывающихся от хирургического лечения выявленных отдаленных метастазов злокачественных опухолей, или которым оно противопоказано из-за сопутствующих заболеваний, СРТТ стала достойной альтернативой хирургическому вмешательству. Основанная, в принципе, на интракраниальной стереотаксической радиохирургии, данная методология специального лечения ОМБ была принята большинством клиницистов для практического применения. В то же время важно подчеркнуть, что СРТТ не сразу, а весьма постепенно предлагалась в качестве альтернативы стандартно применявшимся до этого в клинической практике метастазэктомии и других абляционных методов лечения. При этом прежде чем проводить СРТТ, необходимо максимально точно определить анатомическое расположение метастатической опухоли или целевого объема облучаемых тканей [28, 29], а также, в обязательном порядке, использовать иммобилизационные (фиксирующие) устройства, чтобы удерживать пациента точно в одном и том же положении на протяжении всего сеанса/курса облучения, с целью обеспечения высокого градиента падения дозы и гарантии максимально-возможной защиты от радиации нормальных органов и тканей [30, 31].

Следует отметить, что с биологической точки зрения, в дополнение к прямой цитотоксичности, СРТТ может задействовать новый механизм радиационно-индуцированного повреждения опухолевой ткани, включающий повреждение



микрососудов и эндотелиальный апоптоз, что приводит к нарушению микроциркуляторного русла и гибели ткани, кровоснабжаемой этой сосудистой сетью [32]. Более того, СРТТ, в дополнение к эффекту повреждения сосудов, может также индуцировать эффект вакцинации «in situ», способный активировать механизмы клеточного противоопухолевого иммунитета [33, 34].

В целом, экстракраниальная СРТТ, в принципе, может быть реализована с использованием различных радиотерапевтических схем и методов у онкологических больных при метастатическом поражении различных органов. При этом необходимо подчеркнуть, что многоцентровое рандомизированное исследование II фазы «Стереотаксическая абляционная лучевая терапия по сравнению со стандартным паллиативным лечением у пациентов с олигометастатическим раком: (SABR-COMET)» в настоящее время служит вполне определенным доказательством концепции преимущества СРТТ, способствующего, в какой-то мере, контролю над процессом метастазирования у пациентов с олигометастатической болезнью. Следует подчеркнуть, что в этом исследовании у пациентов были обнаружены олигометастазы злокачественных новообразований различных локализаций, кроме того, определялось значительное многообразие топографии облученных метастатических очагов: в легких, в костях, печени, надпочечниках и ряде других локализаций. При этом пациенты в группе СРТТ получали стереотаксическое облучение всех участков метастатического поражения с целью достижения возможно-максимального контроля над ОМБ при проявлении, при этом, возможно, минимизации потенциальной токсичности ( $p = 0,09$ ) [35].

Важно отметить, что тактика СРТТ олигометастатических очагов привела к достоверному увеличению показателей 5 летней общей выживаемости: 17,7 % (95 % ДИ) — в контрольной группе (паллиативное стандартное лечение) по сравнению с 42,3 % (95 % ДИ) — в группе больных после дополнительного применения СРТТ ( $p = 0,006$ ) [36].

Что касается безопасности проведения СРТТ, к примеру, Lehrer и соавт. сообщили о метаанализе 943 пациентов (1 290 метастатических поражений) с медианой наблюдения 16,9 мес. В изученной группе частота тяжелой (3 и более степени) поздней токсичности не превышала 1,2 %, что указывает на вполне приемлемый уровень безопасности применения СРТТ [37].

### Заключение

Дистанционная стереотаксическая абляционная радиотерапия тела — это тип радиотера-

пии, который включает доставку небольшого количества высоких доз радиации в целевой объем. В целом, методика быстро завоевала популярность при лечении олигометастазов, благодаря отличной переносимости и достижения высокой частоты локально-регионарного контроля, приближающейся к 90 %. Вместе с тем, рутинное использование СРТТ требует, помимо прочего, тщательного изучения движения органов, что предопределяет дальнейшее развитие и совершенствование адаптивных технологий, позволяющих сделать эти методы специального радиотерапевтического лечения более точными и приводящими к меньшему количеству побочных эффектов. Несомненно, что на сегодняшний день доказательств лечения олигометастазов, в первую очередь основаны на результатах проверки концепции рандомизированного исследования SABR-COMET, которое продемонстрировало значительное увеличение общей выживаемости при использовании СРТТ, по сравнению с применяемой на сегодняшний день поддерживающей паллиативной терапией. Следует также отметить, что в опубликованных в 2020 г., согласованных с EORTC и ESTRO, рекомендациях по классификации и номенклатуре олигометастатических заболеваний отмечается, что нехватка биомаркеров сделала визуализацию наиболее подходящим диагностическим методом для определения ОМБ. Но, в то же время, несмотря на достижения в визуализационной диагностике и консенсусе в отношении основанного на визуализации определения ОМБ, клинические результаты после лечения ОМБ существенно различаются. Следовательно, необходима более точная характеристика и классификация различных состояний ОМБ.

В этом плане весьма перспективным и вполне многообещающим в отношении определения возможной допустимой окончательной оценки влияния СРТТ на клинические исходы и качество жизни больных с ОМБ, путем определения, в первую очередь перспективы достижения долгосрочной выживаемости для отдельных пациентов, представляется новое исследование фазы III (SABR-COMET-10), посвященное, в первую очередь, оценке общей выживаемости больных после СРТТ 4-10 метастатических очагов, а также установления выживаемости больных без прогрессирования заболевания и, кроме того, времени до развития новых метастатических поражений, качества жизни и токсичности проведенного радиотерапевтического лечения. При этом в данном исследовании сто пятьдесят девять пациентов будут рандомизированы между контрольной группой (состоящей из пациентов, получающих стандартный объем паллиативной помощи) и группой больных, получавших СРТТ

(состоящей из пациентов, получавших стандартный объем паллиативной помощи + СРТТ всех известных метастатических очагов). Важно отметить, что рекомендуемые дозы СРТТ составят 20 Гр за 1 фракцию, 30 Гр за 3 фракции или 35 Гр за 5 фракций, выбранные для минимизации рисков токсичности [38].

В целом, нам кажется, что будущие исследования должны быть сосредоточены на рандомизации больных в зависимости от типа онкологического заболевания и стратификации пациентов с учетом не только качества и количества метастазов, а также их локализации (костная или висцеральная), поскольку их локализация может указывать на различный прогноз, что следует учитывать при проведении специального лечения этой категории онкологических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Milano MT, Katz AW, Zhang H, et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):878-86. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.036.
- Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):549-57. doi:10.1038/nrclinonc.2014.96.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Szturz P, Nevens D, Vermorken JB. Oligometastatic disease management: finding the sweet spot. *Front Oncol.* 2020;10:617793. doi:10.3389/fonc.2020.617793.
- McGahan JP, van Raalte VA. History of Ablation. In: van-Sonnenberg E, McMullen WN, Solbiati L, et al, eds. *Tumor Ablation.* 2005:3-16. doi:10.1007/0-387-28674-8.
- De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1547-55. doi:10.1097/JTO.0b013e318262caf6.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet.* 2004;363(9422):1665-72. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- Collen C, Christian N, Schallier D, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1954-1959. doi:10.1093/annonc/mdu370.
- Engels B, Everaert H, Gevaert T, et al. Phase II study of helical tomotherapy for oligometastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(2):362-8. doi:10.1093/annonc/mdq385.
- Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1672-1682. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0.
- Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol.* 2006;45(7):823-30. doi:10.1080/02841860600904854.
- Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3824-30. doi:10.1200/JCO.2014.56.7412.
- Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK, et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic body radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(3):601-8. doi:10.1007/s10549-008-0157-4.
- Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(4):455-60. doi:10.1016/j.urolonc.2011.02.023.
- Pasqualetti F, Panichi M, Sainato A, et al. [18F] Choline PET/CT and stereotactic body radiotherapy on treatment decision making of oligometastatic prostate cancer patients: preliminary results. *Radiat Oncol.* 2016;11:9. doi:10.1186/s13014-016-0586-x.
- Blomgren H, Lax I, Nslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70. doi:10.3109/02841869509127197.
- Lax I, Blomgren H, Nslund I, et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994;33(6):677-83. doi:10.3109/02841869409121782.
- Uematsu M, Shioda A, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer.* 1998;82(6):1062-70. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980315)82:6<1062::aid-cnrcr8>3.0.co;2-g.
- Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, et al. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile. *Oncotarget.* 2017;8(19):31133-31143. doi:10.18632/oncotarget.16096.
- Yatabe Y, Matsuo K, Mitsudomi T. Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):2972-7. doi:10.1200/JCO.2010.33.3906.
- Goto T, Hirotsu Y, Mochizuki H, et al. Stepwise addition of genetic changes correlated with histological change from "well-differentiated" to "sarcomatoid" phenotypes: a case report. *BMC Cancer.* 2017;17(1):65. doi:10.1186/s12885-017-3059-1.
- Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28-37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7.
- PW, Mesko S, Li J, et al. Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3773-3784. doi:10.1200/JCO.20.01255.
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lan-*

- cet Oncol. 2020;21(1):e18-e28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
25. Szturz P, Vermorken JB. Oligometastatic cancer: key concepts and research opportunities for 2021 and beyond. *Cancers*. 2021;13(11):2518. doi:10.3390/cancers13112518.
  26. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):e18-28.
  27. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-166. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003.
  28. Lo SS, Cardenas HR, Teh BS, et al. Stereotactic body radiation therapy for nonpulmonary primary tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(12):1939-51. doi:10.1586/14737140.8.12.1939.
  29. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-6. doi:10.1001/jama.2010.261.
  30. Boda-Heggemann J, Lohr F, Wenz F, et al. kV cone-beam CT-based IGRT: a clinical review. *Strahlenther Onkol*. 2011;187(5):284-91. doi:10.1007/s00066-011-2236-4.
  31. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL, et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):44-54. doi:10.1038/nrclinonc.2009.188.
  32. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*. 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.
  33. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med*. 2018;24(12):1845-1851. doi:10.1038/s41591-018-0232-2.
  34. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med*. 2007;13(1):54-61. doi:10.1038/nm1523.
  35. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
  36. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818.
  37. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):92-106. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6146.
  38. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):816. doi:10.1186/s12885-019-5977-6.

Поступила в редакцию 13.02.2023  
 Прошла рецензирование 22.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторе

*Паньшин Георгий Александрович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, [g.a.panshin@mail.ru](mailto:g.a.panshin@mail.ru).

*Panshin Georgy Alexandrovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>, e-mail: [g.a.panshin@mail.ru](mailto:g.a.panshin@mail.ru).



*А.И. Арсеньев<sup>1,2</sup>, С.В. Канаев<sup>1</sup>, Е.А. Арсеньев<sup>1</sup>, С.А. Тарков<sup>1</sup>, А.А. Барчук<sup>1</sup>,  
 Ю.С. Мельник<sup>1</sup>, А.О. Нефедов<sup>3</sup>, Р.В. Новиков<sup>1</sup>, А.Ю. Зозуля<sup>1</sup>, Н.Ю. Аристидов<sup>1,2</sup>,  
 Ф.Е. Антипов<sup>1</sup>, Ю.О. Мережко<sup>1</sup>, Н.Д. Ильин<sup>1</sup>, Ж.В. Брянцева<sup>1</sup>, И.А. Акулова<sup>1</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>*

## Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения

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

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

<sup>3</sup>ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург

*A.I. Arseniev<sup>1,2</sup>, S.V. Kanaev<sup>1</sup>, E.A. Arseniev<sup>1</sup>, S.A. Tarkov<sup>1</sup>, A.A. Barchuk<sup>1</sup>, Yu.S. Melnik<sup>1</sup>,  
 A.O. Nefedov<sup>3</sup>, R.V. Novikov<sup>1,2</sup>, A.Yu. Zozulya<sup>1</sup>, N.Yu. Aristidov<sup>1,2</sup>, F.E. Antipov<sup>1</sup>,  
 Yu.O. Merezko<sup>1</sup>, N.D. Ilyin<sup>1</sup>, Zh.V. Bryantseva<sup>1</sup>, I.A. Akulova<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>*

## The Non-Targeted Abscopal Effect in High Dose-Rate Radiobiology

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

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

<sup>3</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, the Russian Federation

При реализации ответа на ионизирующее излучение происходит взаимодействие нескольких механизмов: прямого повреждения генетического аппарата, сосудистого эндотелиального апоптоза, иммунной гибели клеток и развитие немишенного эффекта. Вклад в совокупный биологический ответ каждого из этих механизмов меняется в зависимости от режима облучения, и прежде всего от дозы за фракцию. При высокодозном облучении и значительных дозах за фракцию ведущее значение приобретает непрямо (сосудистая, иммунная и немишенная) гибель опухолевых клеток. Немишенные радиобиологические эффекты, развивающиеся в клетках и тканях, которые не подвергались непосредственному воздействию ионизирующего излучения, являются недостаточно изученными, мало предсказуемыми и вызывают возрастающий интерес исследователей. Эти эффекты служат одной из причин изменения концепции современной радиобиологии и могут быть полноценно изучены на основе взаимосвязи трех основных моделей: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной. Немишенный абскопальный эффект и его частное проявление — «эффект свидетеля» — характеризуются передачей радиационных сигналов (прежде всего апоптоза) от облученных клеток необлученным, по крайней мере двумя механизмами: межклеточными контактами и секрецией медиаторов в результате интенсивной стимуляции иммунной системы при массивной экспрессии опухолевых антигенов. Немишенные эффекты могут оказывать как положительное (радиопротекторное), так и, чаще, отрицательное (радиосенсибилизирующее) влияние. Невысокая частота абскопальных эффектов отчасти связана с супрессивным воздействием опухолевого микроокружения. Понимание механизмов реализации радиобиологических феноменов позволяет активно исследовать и внедрять различные сочетания облучения с иммунотерапией и химиотерапией для достижения синергетического эффекта.

**Ключевые слова:** обзор; радиобиология; высокодозное облучение; стереотаксическая лучевая терапия; абскопальный эффект; сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения; эффект свидетеля; иммунотерапия

During the response to ionizing radiation, several mechanisms interact, including direct damage of DNA, vascular endothelial cell apoptosis, immune cell death, and the development of non-target effects. The contribution of each of these mechanisms to the overall biological response varies depending on the radiation regimen, and primary on the dose per fraction. At high-dose irradiation and significant doses per fraction, indirect (vascular, immune, and non-targeted) tumor cell death becomes of primary importance. Non-targeted radiobiological effects, observed in cells and tissues not directly exposed to ionizing radiation, are insufficiently studied, exhibit poor predictability, and have garnered growing interest among researchers. These effects contribute to the evolving concept of modern radiobiology and can be comprehensively studied through the interrelation of three main models: linear-quadratic, vascular, and immune. The non-targeted abscopal effect, including its specific manifestation, known as the “bystander effect,” involve the transmission of radiation signals (primarily apoptosis) from irradiated to non-irradiated cells via intercellular contacts and mediator secretion. This occurs due to intense immune system stimulation caused by massive expression of tumor antigens. Non-targeted effects can have both positive (radioprotective) and more commonly negative (radiosensitizing) influences. The low frequency of abscopal effects is partly attributed to the suppressive influence of the tumor microenvironment. Understanding the mechanisms behind these radiobiological phenomena facilitates exploring and implementing combined approaches involving radiation, immunotherapy, and chemotherapy to achieve synergistic effects.

**Keywords:** review; radiobiology; high-dose radiation; stereotactic radiation therapy; abscopal effect; vascular; immune and non-target radiation models; bystander effect; immunotherapy



**Для цитирования:** Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Неведов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Аристов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения. Вопросы онкологии. 2023;69(4):605-615. Doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615

**For citation:** Arseniev AI, Kanaev SV, Arseniev EA, Tarkov SA, Barchuk AA, Melnik YuS, Nefedov AO, Novikov RV, Zozulya AYU, Aristidov NYu, Antipov FE, Merezhko YuO, Ilyin ND, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN. The non-targeted abscopal effect in high dose-rate radiobiology. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):605-615. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615

**Цель.** Анализ данных литературы, относящихся к основным проблемам радиобиологии и биологическому воздействию ионизирующих излучений, определяющих основы лучевой терапии, описывающих механизмы и процессы реакции нормальных и патологических тканей на обычное фракционированное и высокодозное облучение во взаимосвязи с сосудистой, иммунной и немишенной моделями.

### Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-июне 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline, PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM) ClinicalTrials.gov и реестра клинических испытаний США ICH GCP. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

### Введение

Радиобиология изучает биологическое действие ионизирующих излучений на живые организмы и их сообщества и является концептуальным базисом лучевой терапии (ЛТ). Основная характеристика взаимодействия ионизирующего излучения со средой — это ионизационный эффект, характеризующийся беспрецедентным несоответствием малой величины энергии, поглощенной биологическим объектом значительной его реакции, вплоть до гибели (радиобиологический парадокс). При этом генерируется последовательность процессов, состоящая из 3 фаз: физической (взаимодействие между заряженными частицами и атомами, из которых состоит ткань), химической (взаимодействие облученных молекул с другими компонентами клетки) и биологической, начинающейся с ферментных реакций [1, 2].

В основе первичных радиационно-химических изменений лежит два механизма: 1) прямое действие, когда в молекулах происходят изменения непосредственно при взаимодействии с излучением (10–20 % лучевого поражения) и 2)

непрямое, когда молекула непосредственно не поглощает энергию ионизирующего излучения, а получает ее путем передачи от другой молекулы, радикала или иона (80–90 %). При этом прямое и косвенное действия ионизирующего излучения на биомолекулы не суммируются, а усиливают одно другое.

Развитие радиобиологических концепций, таких как линейно-квадратичная модель и «правило 4-х R», предложенное Н.Р. Withers, привело к более глубокому пониманию ответа нормальных тканей при конвенциональной фракционной лучевой терапии. Основными постулатами принципа 4R были — 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) репопуляция (repopulation). Позже был предложен пятый важный аспект (5R) — радиочувствительность (radiosensitivity), сформулированный G.G. Steel и соавт. (1989 г.), и во многих отношениях неразрывно связанный с репарацией [3]. В условиях обычной фракционированной ЛТ «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «репопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности [4]. Механизм ответной реакции опухоли после подведения высокой дозы радиации отличается от реакции опухоли на стандартное фракционирование.

Первыми основные положения **линейно-квадратичной модели** (linear-quadratic model — LQ-модель) в 1942 г. описали D.E. Lea и D.G. Catchside. Первоначально она представляла собой эмпирическую формулу, используемую для соответствия наблюдаемой кривой выживаемости клеток и содержала два компонента уничтожения клеток: линейный и квадратичный. Позже были включены эффекты мощности дозы, фракционирования и восстановления сублетальных повреждений. Знаковыми теоретическими этапами с обоснованием модели и математическим описанием радиобиологических эффектов были публикации К.Н. Chadwick и Н.Р. Leenhouts (1981 г.) и F. Ballarini (2010 г.) [5, 6]. Модель LQ заложила основу для исследования изоэффектов облучения, которые описывают взаимосвязь между дозой, временем, размером фракции и клиническим эффектом излучения. Затем она



была расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Отношение  $\alpha/\beta$  измеряется в Гр (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток  $\alpha D$ , эквивалентна квадратичной  $\beta D^2$ . Обе компоненты могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения. Считается, что гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией ( $\alpha$ ), а квадратичная часть уравнения ( $\beta$ ) описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов, что согласуется с известными летальными молекулярными абберациями, вызванными ионизирующим излучением. Отношение  $\alpha/\beta$  для конкретной ткани, демонстрирует большие доверительные границы. Со временем было установлено, что соотношения  $\alpha/\beta$ , как правило, были низкими для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 3 Гр) и высокими для тканей и опухолей с ранним ответом (от 7 до 20 Гр, в среднем, около 10 Гр). При расчетах часто используют усредненные значения: 1) 10 Гр — для ранних повреждений и 2) 2,5 Гр — для поздних повреждений. Эта модель адекватно описывает реакции клеток на облучение в дозах, не превышающих 5-6 Гр [2, 7, 8, 9].

Большинство исследователей считают, что при высокодозных режимах облучения (более 10 Гр) биологические эффекты не согласуются с LQ моделью и предлагают переосмыслить их характер, формулируя «новую радиобиологию». Эта концепция смещает радиобиологическую парадигму в сторону определяющей роли сосудистых и иммунных механизмов. В частности, этому посвящен цикл работ, выполненных в 3-х ведущих университетах США (Stanford, Yale и Columbia University [10, 11]. Был предложен ряд моделей, устраняющих несоответствие BED (biologically effective dose) обычного фракционирования с эффектами, полученными с помощью высокодозного облучения: кубическая модель, «экстраполированная доза ответа», фактор доза-фракционирование, линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр, модель потенциально летального смертельного исхода, модифицированная LQ модель M. Guerrero, универсальная модель кривой выживаемости, обобщенная линейно-квадратичная модель, унифицированная мультиактивационная модель [12]. Однако всякий раз полученный результат BED следует рассматривать только как ориентировочный. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при SRS /

SBRT, следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы [13].

Ткань определяется как совокупность аналогично функционирующих клеток, которые имеют одинаковое происхождение и схожи по форме и структуре. В 1906 г. французские радиационные биологи J. Bergonie и L. Tribondeau, а затем Claude Regaud, на основании гистологических исследований выдвинули концепцию радиочувствительности клеток, которая в целом осталась неизменной до наших дней (закон Бергони и Трибондо): «чувствительность клеток к радиации прямо пропорциональна их репродуктивной активности и обратно пропорциональна степени их дифференциации». Согласно этому закону радиочувствительность ткани зависят от 1) количества малодифференцированных клеток в ткани; 2) количества активных митотических клеток; 3) продолжительности активной пролиферации клеток [14]. Радиобиологические функциональные и морфологические эффекты зависят от вида и интенсивности облучения. По механизмам формирования они могут быть мишенными и немишенными (в клетках, которые не подвергались непосредственному облучению) [2, 7].

**Мишенные радиобиологические эффекты** возникают непосредственно в облученных клетках и могут быть детерминированными и стохастическими. *Детерминированные эффекты*, или «тканевые реакции» по новой терминологии международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ / ICRP — International Commission on Radiological Protection) — неизбежные, клинически выявляемые биологические эффекты, возникающие при облучении, в основном, большими дозами, в отношении которых предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует. Они подразделяются на: а) ближайшие последствия (острая, подострая и хроническая лучевая болезнь; локальные лучевые повреждения: лучевые ожоги кожи, лучевая катаракта и стерилизация) и б) отдаленные последствия (склеротические процессы, канцерогенез, радиоиндуцированная катаракта и прочие), а пороговой является разовая доза примерно в 0,25 Зв. *Стохастические эффекты* — это биологические эффекты излучения, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна дозе и для которых тяжесть проявления не зависит от дозы. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Они делятся на соматико-стохастические (лейкозы и опухоли различной локализации), генетические (доминантные и рецессивные генные мутации, хро-

мосомные аберрации) и тератогенные эффекты. Все эффекты облучения делятся на три группы: острые (первые 6 мес.), подострые (6–12 мес.) и хронические (после 12 мес.). Первые являются детерминированными, а хронические — стохастическими [15].

### Эволюция технологии облучения

Первыми практикующими лучевыми терапевтами были хирурги, и с 1900 по 1920-е гг. преобладающей стратегией было рассматривать ЛТ тождественной хирургическому вмешательству, с попытками уничтожения опухоли подведением единственной большой «тумороцидной» дозы. Соответственно, первое время в основном использовались однофракционные режимы облучения. К 1930-м гг. было продемонстрировано, что мультифракционная ЛТ более эффективна, сопровождается меньшим числом осложнений и обеспечивает дифференцированные эффекты в опухолевых и нормальных клетках. В 1934 г. Henri Coutard и соавт. предложили следующую схему фракционирования: 200 рентген за фракцию, 5 раз в неделю, которая превратилась в стандартный современный режим 2 Гр за 25–35 фракций в течение 4–7 недель. Этот подход продемонстрировал высокие результаты для радиочувствительных опухолей (опухоли головы и шеи, плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак кожи и др.). Однако эффективность мультифракционного облучения оставалась низкой для лечения радиорезистентных опухолей, например, аденокарциномы легких, рака поджелудочной железы, печени, почек, меланом и сарком мягких тканей [4, 9].

Обычная форма планирования лечения — виртуальное моделирование — может быть двух- (2D), трех- (3D) и четырехмерным (4D). Стандартная (конвенциональная) фракционированная двумерная дистанционная ЛТ — облучение с использованием киловольтных рентгеновских аппаратов, линейных ускорителей, генерирующих высокоэнергетическое рентгеновское излучение, или аппаратов гамма-терапии (например, кобальтовых пушек) на основе двумерного планирования. Использование 2D ЛТ ограничено невысокой точностью и низкой избирательностью подведения дозы к опухоли и, вследствие этого, токсичностью для здоровых тканей, которые расположены близко к мишени. Трехмерная конформная лучевая терапия (3D ЛТ) позволяет проводить более точное и избирательное облучение мишени в соответствии с ее трехмерной геометрией. Эта цель достигается с помощью многолепесткового коллиматора (МЛК) и трехмерной системы планирования. В действительности МЛК обеспечивают моду-

ляцию плотности потока, а не его интенсивности, хотя прижился именно первый термин. Когда объем пучка соответствует форме опухоли, относительная токсичность излучения для окружающих нормальных тканей снижается, что дает возможность доставить к опухоли более высокую дозу излучения, чем позволяют обычные методы. Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT, ЛТМИ) позволяет приспособлять объем лечения к сложной форме опухоли. Лучевая терапия, модулированная по объёму (VMAT, ОМЛТ), обеспечивает доставку дозы с помощью вращающегося гантри (поля с одной или несколькими дугами вращения), изменения скорости и формы пучка с помощью MLC и смены скорости потока энергии (мощности дозы). Преимущество ОМЛТ перед использованием статического поля заключается в сокращении времени доставки излучения. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) и радиохирurgia — виды дистанционной лучевой терапии, позволяющие в короткие сроки производить высокоточную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Методы были внедрены в практику в 1967 г. для лечения интракраниальных опухолей, а с 90-х гг. XX века стали использоваться для лечения других локализаций и, в настоящее время, включены в мировые стандарты лечения. Под радиохирургией (РХ) обычно понимают подведение к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более), а при СТЛТ доза подводится к мишени за 1–5 укрупненных фракций (по 7–20 Гр каждая). Многочисленные клинические исследования и мета-анализы продемонстрировали высокий локальный контроль при проведении РХ/ СТЛТ [8, 9, 16]. Более безопасно использование РХ/СТЛТ в параллельных органах, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата, поскольку в этом случае возникновение лучевого поражения части органа не нарушает работы оставшейся его части. Последовательные органы (пищевод, желудок, кишечник), как правило, не подходят для использования РХ/СТЛТ так лучевое повреждение даже части органа нарушает его функционирование в целом [4].

Внедрение различных вариантов гипофракционирования дозы показало, что радиобиология опухоли и нормальных тканей при использовании этих методов не соответствует многим традиционным представлениям, характерным для классического фракционирования.

Достаточно давно было показано, что гибель клеток от ионизирующего излучения ответственны двухцепочечные разрывы ДНК [4, 9, 13]. Форма кривой выживаемости доза-ответ

для большинства опухолевых клеток показывает начальную плечевую область, за которой следует простая экспонента, когда она отображается как логарифм выживаемости в зависимости от дозы. Митотическая катастрофа является наиболее частым механизмом смерти клеток — две хромосомы фрагментируются под воздействием радиации и впоследствии сливаются. Аутофагия, некроз или старение являются второстепенными компонентами летальности индуцированной облучением [13].

Апоптоз и некроптоз — два основных пути гибели клеток. После высокодозного облучения (РХ/СТЛТ), в отличие от стандартной ДЛТ, клетки погибают чаще по пути некроптоза, а не апоптоза. Апоптоз — регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки быстро (в среднем за 90 минут) фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Некроптоз — программируемая некротическая гибель клетки, сопровождаемая активацией рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-3 (RIPK3). На молекулярном уровне при некроптозе происходит регулируемая сборка внутриклеточного комплекса, известного как некросома, запускаемая рецепторами смерти (например, рецептором фактора некроза опухоли 1 — TNFR1), рецепторами лигандов FasL[en] и TRAIL, поверхностными Toll-подобными рецепторами, а также механизмами, распознающими присутствие в цитоплазме вирусных РНК. При некроптозе также происходит образование активных форм кислорода в митохондриях, однако в отличие от апоптоза, не происходит фрагментация ДНК. В отличие от апоптоза, некроптоз сопровождается сильным иммунным ответом: погибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие гипофракционированное облучение.

При реализации РХ/СТЛТ возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается (особенность, связанная с квадратичным  $\beta$ -членом линейно-квадратного уравнения).

В публикации Z. Fuks (2005 г.) было показано, что крупные фракции ( $> 10$  Гр) активируют быстрый эндотелиальный апоптоз посредством расположенной на мембране кислой сфингомиелиназы, которая высвобождает про-

апоптотическое соединение — церамид [17]. Эндотелиальные клетки сосудов опухоли гораздо более радиочувствительны, чем клетки сосудистой сети нормальных тканей, и их гибель приводит к разрушению стенки сосуда. Нарушение проницаемости и экстравазация плазмы увеличивает концентрацию эритроцитов в капиллярах, замедляет перфузию крови, повышает давление интерстициальной жидкости в опухоли и вызывает сосудистый коллапс. Массивное разрушение сосудов в опухолях после облучения высокими дозами снижает возможности реоксигенации гипоксических клеток.

При обычном фракционированном облучении, в среднем, через 2-3 недели от начала лечения наблюдается репопуляция (клеточное возобновление) опухоли [18], благоприятная для нормальных тканей (купирование осложнений ЛТ) и нежелательная для опухоли (радиорезистентность и риск рецидива). В случае РХ/СТЛТ ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей [13]. После облучения для пополнения или восстановления баланса опухолевые клетки на стадии G0 клеточного цикла ускоряются до стадии G2 / M (радиационно-индуцированная G2/M остановка), в этой фазе клетки очень чувствительны к облучению. Перераспределение клеточного цикла увеличивает эффективность мультифракционированного облучения. Уменьшение количества фракций повышает вероятность облучения клеток, находящихся в радиочувствительной фазе. После высокодозного облучения (особенно 20 Гр и более за фракцию) клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают.

Еще на заре развития радиотерапии было замечено, что радиочувствительность различных клеток и тканей существенно отличается. В 1984 г. J. Deacon и соавт. опубликовали работу, в которой выделили 5 основных групп опухолей по их радиочувствительности: а) нейробластома, лимфома, миелома; б) медуллобластома, мелкоклеточный рак легких; в) рак молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки; г) рак поджелудочной железы, колоректальный и плоскоклеточный рак легких [4, 19]. Различия в радиочувствительности опухолевых клеток имеют существенное значение при небольших разовых дозах, свойственных режиму стандартного фракционирования. В то же время использование больших доз при РХ/СТЛТ показывает, что в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной



радиочувствительности стирается, в основном за счет предотвращения селекции стволовых клеток [13].

Таким образом, опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством трех механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах за фракцию; 2) непрямая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию; 3) непрямая гибель опухолевых клеток, за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишенного механизма смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрямая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее формирование иммунного ответа.

В широкой трактовке на современном этапе описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к нескольким моделям.

**1. Линейно-квадратичная модель (linear-quadratic model — LQ) выживания клеток и ее модифицированные варианты** (проблемы изоэффекта; соотношение  $\alpha/\beta$ ; биологически эффективные дозы; терапевтический индекс).

**2. Сосудистая модель** (опухолевый ангиогенез; сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность; повреждение сосудов и сосудистый коллапс; усиление сосудистой реакции с использованием комбинированного лечения — модификация, в основном угнетение, ангиогенеза лекарственными препаратами, например, ингибиторами ангиогенеза).

**3. Радиоиммунобиологическая модель** (усиленная облучением презентация антигенов; индуцированные облучением DAMP сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением; вирусная мимикрия; иммуносупрессивные эффекты лучевой терапии; снижение восприимчивости опухоли к иммунному ответу и радиорезистентность; иммуномодулирующее влияние облучения, определяемое дозой и фракционированием; иммунооблывное облучение при высоких дозах, иммуномодулирующее — при средневысоких и модулирующее микроокружение опухоли — при классическом фракционировании).

**4. Модель немишенного эффекта** (описывается на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной).

## Результаты и обсуждение

**Немишенными радиобиологическими эффектами** определяются явления, наблюдаемые в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию, проявляющиеся как «во времени» (отсроченная нестабильность генома), так и «в пространстве» («эффект свидетеля»). Вообще, немишенные эффекты не уникальны для радиобиологии. Они могут быть индуцированы радиационным воздействием, химическими соединениями, физическим воздействием (ультразвук, гипо- и гипертермия), биологическими и другими агентами, вызывающими стресс. Они могут быть вызваны всеми типами излучений:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и рентгеновским, а описать и объяснить их можно только на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратично, сосудистой и иммунной [4, 20, 21].

К основным проявлениям немишенного эффекта облучения относятся (рис. 1):

**1. Радиационно-индуцированная геномная нестабильность** — биологические эффекты (мутации, хромосомные aberrации и изменения в экспрессии генов) возникают у дальних потомков облученных клеток. Основными характеристиками радиационно-индуцированной геномной нестабильности являются:

a) явление наблюдается у 10–30 % клеток популяции;

b) отмечается наличие нескольких генетических последствий, включающих устойчивое возрастание частоты репродуктивных нарушений и апоптоза у потомков облученных клеток;

c) возникновение генетических изменений происходит у отдаленных потомков облученных клеток (через 10–30 поколений);

d) наличие устойчивого окислительного стресса, в т. ч. повышенного уровня активных форм кислорода в нестабильных популяциях клеток;

e) индуцированные мутации отличаются по спектру молекулярных структурных изменений от мутаций, связанных с непосредственным облучением. Если при прямом облучении мутации являются результатом частичной или полной делеции генов, то в нестабильных клетках они преимущественно точечные, что согласуется с предположением о наличии в них окислительного стресса;

f) зависимость доза-эффект для индукции нестабильности проявляется насыщением при достаточно низких дозах (0.1–0.2 Гр), с повышением дозы облучения наблюдается небольшое увеличение доли нестабильных клеток [4, 20, 21].



Рис. 1. Схематическое изображение немишенного эффекта радиации

2. **Абскопальный эффект** и его частное проявление — «**эффект свидетеля**» («**эффект соседа**») — биологические эффекты в смешанной популяции облученных и необлученных клеток возникают в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию.

3. **Радиационный гермесис** — благоприятное воздействие малых доз облучения (термин предложен в 1980 г. Т.Д. Лакки). Вообще, гермесис (иногда гермесис) (от греч. *hormēsis* быстрое движение, стремление) — стимулирующее действие умеренных доз стрессоров; стимуляция какой-либо системы организма внешними воздействиями, имеющими силу, недостаточную для проявления вредных эффектов. Термин введен С. Зонтманом и Д. Эрлихом в 1943 г. Механизм радиационного гермесиса на уровне клетки теплокровных животных состоит в иницировании синтеза белка, активации генов репарации ДНК в ответ на стресс — воздействие малой дозы облучения (близкой к величине естественного радиоактивного фона). Эта реакция, в конечном итоге, вызывает активацию мембранных рецепторов, пролиферацию клеток и стимуляцию иммунной системы [4, 20, 21].

4. **Адаптивный ответ.**

5. **Начальная гиперчувствительность.**

6. **Индукцированная радиорезистентность.**

Радиационно-индуцированный адаптивный ответ заключается в уменьшении радиочувствительности клеток и организмов в целом после воздействия вначале малой дозой радиации, а затем — повреждающей дозой. Сложную совокупность механизмов адаптивного ответа можно объяснить генерацией «сигнала опасности», переводящего клетку в новое физиологическое состояние с мобилизацией защитных механизмов поддержания гомеостаза [22].

В докладе НКДАР-2006 (Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации, [23]) определены конечные события немишенного эффекта радиации: по-

вреждения ДНК, нестабильность генома, частота aberrаций хромосом, частота сестринских хроматидных обменов и микроядер, транспозиция хромосомных локусов, клоногенная выживаемость, генные мутации, изменение генной экспрессии, уровень белков апоптоза и шаперонов, степень апоптоза, остановка клеточного цикла, активность некоторых ферментов (например, нуклеаз), уровень кальция, концентрация активных форм кислорода и азота, потенциал митохондриальных мембран, частота онкогенной трансформации, стимуляция митогенного сигнала, адаптивный ответ, активация пролиферации и другие показатели повреждения / стимуляции.

Нет четкого терминологического согласия в отношении эффектов, возникающих в клетках, не подвергнутых воздействию ионизирующей радиации, в присутствии облученных клеток, т. е. абскопального эффекта и «эффекта свидетеля». Некоторые авторы считают, что «эффект свидетеля» — это проявление феномена *in vitro*, а абскопальный эффект — проявление того же феномена, в т. ч. и *in vivo*, на уровне организма.

**Абскопальный эффект** (abscopal effect, от лат. «ab» — «от», и греч. «skopos» — «мишень») — это немишенного эффекта радиации, заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Прежде всего речь идет о передаче сигналов апоптоза гибнущими клетками опухоли. Предполагается, что основным механизмом его возникновения является интенсивная стимуляция иммунной системы при массивной экспрессии опухолевых антигенов, в т. ч. комплекса гистосовместимости, вызванной повышением мембранной проницаемости.

Немишенного эффекты радиации стали замечать на заре возникновения радиобиологии и радиотерапии, на самых первых этапах изучения взаимодействия облучения и живых тканей. Еще в 1950-е гг. было показано, что плазма крови облученных людей и животных способна повреждать необлученные клетки, тогда же был предложен термин «кластогенные факторы плаз-



мы» [24]. Наличие кластогенных разрушающих факторов продемонстрировано у пострадавших в Хиросиме и Нагасаки, Чернобыльской катастрофе и у пациентов после радиотерапии. Абскопальный эффект изначально был описан при радиотерапии опухолей как крайне редкий феномен исчезновения отдалённых метастазов при локальном применении радиотерапии (системный эффект локальной радиотерапии). Термин введен R.J. Mole в 60-х гг. XX века для описания эффекта уменьшения опухоли, не подвергшейся облучению, после облучения другой опухоли (у 52-летнего мужчины со злокачественной лимфомой). В 2004 г. Sandra Demaria и Sylvia Formenti сформулировали гипотезу иммуно-индуцированной его природы [25].

**Эффект свидетеля** (радиоиндуцированный эффект; коммунальный эффект) — является частным случаем абскопального эффекта, но часто используется как его синоним. Именно необлученные клетки и предполагаются восприимчивыми «свидетелями» лучевых событий.

Особенностью немишеных эффектов предполагается то, что воздействие на необлученные клетки провоцирует геномную нестабильность, хромосомные aberrации и апоптоз. Одной из его причин может быть повреждение ДНК здоровых клеток за счет переноса канцерогенов, выделяемых облученными клетками. Радиационное повреждение ДНК, митохондрий и других клеточных структур приводит к выделению окисленной ДНК, микроРНК, образованию реактивных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species) за счет радиолиза воды. В ответ на это лимфоциты и макрофаги выделяют различные про- и противовоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  и другие белково-пептидные сигнальные молекулы. Цитокины переносятся к непораженным клеткам, где через активацию MAPKs и NF- $\kappa$ B сигнальных путей и вызывают увеличение экспрессии циклоксигеназы-2 (COX-2), индуцированной NO-синтазы и НАДФН-оксидазы, которые провоцируют образование ROS и реактивных форм азота (NO), вызывая вторичное воздействие ионизирующего излучения. Особое значение в процессе переноса канцерогенов играют экзосомы, выступающие резервуарами для микроРНК, мРНК, белков и фрагментов ДНК. Ключевую роль в канцерогенезе в клетках-свидетелях играет фермент COX-2, который участвует в синтезе простагландинов, в т. ч. и PGE2. Помимо регуляции ряда физиологических процессов, PGE2 провоцирует развитие опухолей за счет стимулирования клеточной пролиферации с одновременным снижением апоптоза, а также индукции иммуносупрессии. Важным моментом для возникновения немишеных абскопальных

эффектов является статус белка p53, поскольку от него зависит, какой профиль цитокинов будут секретировать облученные клетки [4, 20, 21].

**Абскопальный эффект является одной из причин сдвига парадигмы современной радиобиологии.**

Он может быть обусловлен по крайней мере двумя механизмами: 1) межклеточными контактами («gap junction»), включающими Trp53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения; 2) секрецией медиаторов — активных форм кислорода, цитокиноподобных факторов, белков, ROS, NO, экзосом, фрагментов ДНК и прочих. Не исключено, что в механизмах передачи RIBE задействованы и физические факторы.

Межклеточные контакты (щелевые/зазорные контакты — gap junctions) обеспечивают прямой перенос ионов и небольших молекул (массой до 1,2 кДа) между соседними клетками. Обменными молекулами могут быть сахара, нуклеотиды, вторичные посредники (цАМФ или цГМФ), небольшие пептиды и РНК. Каналы щелевых контактов имеют цилиндрическую форму и состоят из двух половин — коннексонов или полуканалов. Каждый коннексон состоит из шести белковых субъединиц — коннексинов. Проницаемость щелевых контактов регулируется путём открытия и закрытия ворот канала (гейтинг). Гейтинг, в свою очередь, контролируется изменением клеточного pH, концентрацией ионов кальция или непосредственным фосфорилированием коннексинов. В геноме человека закодировано не менее 20 различных коннексинов. Через щелевые контакты главным образом обеспечивается перенос ROS, NO, продуктов перекисного окисления липидов, различных вторичных посредников (Ca $^{2+}$ , циклический АМФ) [4, 20, 21]. Экспериментально феномен убедительно доказывается как *in vitro*, так и *in vivo*.

Экспериментальные модели *in vitro*:

1. Микроручком ионизирующего излучения проводится непосредственная экспозиция только части клеточной культуры, а эффекты (повреждение и стимуляция) регистрируются для большего числа клеток. Данный подход реализован и для радиации с высокой плотностью ионизации ( $\alpha$ -частицы), и для сфокусированных микроручков ультрамягкого рентгеновского излучения. Для обычного редкоионизирующего излучения использование техники микроручков невозможно (уже при дозе  $\gamma$ -излучения в 5 мГр поражается 85 % клеточных мишеней, в то время как для  $\alpha$ -частиц — только 0,4 %).

2. Необлученные клетки помещаются в среду, полученную после инкубации в ней облученных клеток. Именно этот подход обычно используют для редкоионизирующего излучения.

Экспериментальные модели *in vivo*:

1. Введение мышам смеси, облученных и необлученных клеток, например, костного мозга, меченных цитогенетическим маркером.

2. Инкубация необлученных клеток в среде от облученных в процессе радиотерапии тканей (*ex vivo*).

Невысокая частота абскопальных эффектов отчасти связана с тем, что даже праймированные CD8<sup>+</sup> Т-клетки не способны преодолеть супрессивное воздействие опухолевого микроокружения. Выделяемые опухолью иммуносупрессирующие цитокины, такие как TGF β и поверхностные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах (CTLA4; PD-1), могут приводить к снижению Т-клеточной функции. M2-макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) и незрелые дендритные клетки приводят к супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Элиминация опухоли также может замедляться Т-регуляторными лимфоцитами (CD4<sup>+</sup> Т-клетками с регуляторной функцией).

Предполагается наличие двух различных фенотипов опухолей: «горячих» и «холодных» по характерным признакам микроокружения опухоли (наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), соотношению цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и T-regs супрессорных Т-клеток). Иммунотерапия обычно оказывается более эффективной при «горячих» опухолях (так называемый Т-клеточный «воспалительный фенотип»). Однако на практике чаще встречаются «холодные» опухоли, что является одной из причин низкой эффективности ингибиторов контрольных точек. Именно радиационно-индуцированный иммунный ответ в ряде случаев может превратить «холодную» опухоль в «горячую».

Эффект свидетеля бывает не только повреждающим, но и стимулирующим с формированием сигналов к адаптивному ответу и гормезису. В целом радиационно-индуцированные немишеные эффекты могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние. Положительный (активирующий и адаптирующий) абскопальный эффект отчетливо определяется в нормальных клетках *in vivo*, но не фиксируется (ни положительный, ни отрицательный) *in vitro* при малых дозах редкоизирующего излучения (до 0,1–0,2 Гр).

Соответственно и на результаты лучевой терапии может оказываться как радиопротекторное воздействие (обратный абскопальный эффект), так и радиосенсибилизирующее. Сложно предсказать какой эффект будет преобладать в каждом конкретном случае, однако чаще регистрируются отрицательные эффекты. Исследования стволовых клеток показывают, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и эмбриональные стволовые клетки не имеют характерных

абскопальных повреждений. Перспективы учета радиационно-индуцированных немишеных эффектов при определении вероятности проявления стохастических эффектов и расчете канцерогенных рисков до конца не изучены [4, 20, 21].

На основе изучения механизмов иммунорадиобиологических и немишеных радиационных эффектов в последнее время активно используются различные комбинации облучения с иммунотерапией (ИТ) и химиотерапией (ХТ) [4]. Синергические эффекты двойной или тройной комбинации являются предметом многочисленных исследований. Доказано, что совместное использование ионизирующего излучения, системной терапии и иммунотерапии может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет воздействия на все звенья противоопухолевого ответа: 1) повреждение ДНК; 2) сосудистые факторы; 3) индукцию иммуногенной гибели клеток; 4) модуляцию микроокружения опухоли; 5) включение немишеных механизмов.

Основными направлениями исследований эффективности сочетания ЛТ/ ХЛТ / ИТ являются:

- одновременная ИТ и химиолучевая терапия (ХЛТ);
- замена химиотерапии иммунотерапией;
- консолидирующая / поддерживающая иммунотерапия.

Нерешенными вопросами комбинации лучевой терапии и иммунотерапии остаются следующие:

1. Определение оптимальной последовательности и сроков проведения комбинации ЛТ / ХЛТ и иммунотерапии.
2. Оптимизация объемов и режимов проведения ЛТ / ХЛТ / ИТ — величину полей, дозы, фракционирование.
3. Уточнение возможностей конкурентной (синхронной) и последовательной (консолидирующей) тактики ЛТ / ХЛТ / ИТ.
4. Изучение взаимосвязи морфологических (в т. ч. иммуногистохимических и молекулярно-генетических) характеристик опухолей с эффективностью ЛТ / ХЛТ / ИТ.
5. Определение оптимальных объемов, количества и локализации облучаемых очагов при ЛТ / ХЛТ/ ИТ метастатических форм опухолей.
6. Установление взаимосвязи между эффективностью ЛТ / ХЛТ / ИТ и уровнем экспрессии различных рецепторов и их лигандов (например, PD-1, PD-L1, B7-1, B7-2, CD28 и т. п.), а также возможности изменения их экспрессии в процессе лечения.
7. Исследование влияния конкурентного и консолидирующего режимов лечения на усиление токсичности.
8. Изучение потенциала ЛТ / ХЛТ / ИТ в отношении процессов иммуномодуляции, в частности, эффекта иммуносупрессии.

### Заключение

Таким образом, опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством нескольких механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах на фракцию; 2) непрягая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию; 3) непрягая гибель опухолевых клеток за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишеных механизмов смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрягая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивает немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее подключение иммунного ответа.

Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение. Очевидно, что назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей все предыдущие и максимально адекватно отражающей все механизмы реализации эффекта лучевой терапии, особенно высокодозного облучения.

#### Конфликт интересов

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

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Joiner MC, van der Kogel AJ, eds. Basic clinical radiobiology. Taylor & Francis Group. 2018;(5):360. doi:10.1201/9780429490606.
- Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами. Учебное пособие. НИЯУ МИФИ. 2011:500 [Klimanov VA. Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Radiobiological bases of radiation therapy. Radiobiological and dosimetric planning of remote radiation therapy with beams of inhibitory and gamma radiation and electrons. Klimanov VA. Tutorial. NRNU MEPhI. 2011:500 (In Russ.)].
- Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. Int J Radiat Biol. 1989;56(6):1045-8. doi:10.1080/09553008914552491.
- Qiu B, Aili A, Xue L, et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. Front Oncol. 2020;10:1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. The molecular theory of radiation biology. Berlin. Heidelberg: Springer-Verlag. 1981:394.
- Ballarini F. From DNA Radiation Damage to Cell Death: Theoretical Approaches. J Nucleic Acids. 2010;2010:1-8. doi:10.4061/2010/350608.
- Борщеговская П.Ю. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом. П.Ю. Борщеговская, В.В. Розанов, Ф.Р. Студеникин. Учебное пособие — М.: ООП физического факультета МГУ. 2019:78 [Borshchegovskaya PYu. Interaction of ionising radiation with matter. Borshchegovskaya PYu, Rozanov VV, Studenikin FR. Tutorial. M.: OOP of the Physics Department of MSU. Rozanov, F.R. Studenikin. Tutorial. M.: Basic Academic Program of the Faculty of Physics, Moscow State University. 2019:78 (In Russ.)]
- Tanksley J, Salama JK, Kirkpatrick JP. Rationale for fractionated SRS and single SRS session approaches. In: Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP, eds. Springer Nature Switzerland AG; 2019:31-40.
- Zeman EM. The history and radiobiology of hypofractionation. In: Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy: A Practical Guide. Kaidar-Person O, Chen RC, eds. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland. 2018:1-31.
- Brown JM, Diehn M, Loo BW Jr. Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(2):323-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.070.
- Wang JZ, Huang Z, Lo SS, et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. Sci Transl Med. 2010;2(39):39ra48. doi:10.1126/scitranslmed.3000864.
- Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Линеинно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2022;68(6):717-724 [Arseniev A, Kanaev S, Arseniev E, et al. Linear-quadratic model in the description of the mechanisms of high-dose radiation therapy. Voprosy Onkologii. 2022;68(6):717-24 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-6-717-724.
- Vaughan A, Rao SSD. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. In: Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Roach M, eds. Handbook of evidence-based stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. Springer, Switzerland. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7.
- Bergonié J, Tribondeau L. Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique. 1906. Yale J Biol Med. 2003;76(4-6):181-2.
- Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Springer, Berlin, Heidelberg. 2020:575. doi:10.1007/978-3-642-11666-7.
- Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(2):484-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.046.



17. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell*. 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.
18. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985;55(9 Suppl):2086-95. doi:10.1002/1097-0142(19850501)55:9.
19. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol*. 1984;2(4):317-23. doi:10.1016/s0167-8140(84)80074-2.
20. Смирнова М.В. Механизмы, роли и перспективы учета эффекта свидетеля в радиобиологии и медицине. *Естественные и технические науки*. 2019;(6):159-164 [Smirnova MV. Mechanisms, roles and potential in taking into account the bystander effect in radiobiology and medicine *Natural and technical sciences*. 2019;(6):159-64 (In Russ.)].
21. Литтл Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007;47(3):262-272 [Little DB. Radiation-induced non-targeted effects: conclusions in relation to low-dose effects. *Radiation Biology. Radioecology*. 2007;47(3):262-72 (In Russ.)].
22. Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А. и др. Роль «немишенных эффектов» в реакции клеток человека на радиационное воздействие. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(3):261-73 [Pelevina II. The role of "non-targeted effect" in the reaction of human cells to radiation exposure. In: Petushkova VV, Biryukov VA, et al. *Radiation Biology. Radioecology*. 2019;59(3):261-73 (In Russ.)].
23. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations; New York. 2009:1-79.
24. Parsons WB Jr, Watkins CH, Pease GL, et al. Changes in sternal marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukemia. *Cancer*. 1954;7(1):179-89. doi:10.1002/1097-0142(195401)7:1<179::aid-cncr2820070120>3.0.co;2-a.
25. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):862-70. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.

Поступила в редакцию 10.03.2023  
 Прошла рецензирование 14.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\**Арсеньев Андрей Иванович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839. [andrey.arseniev@mail.ru](mailto:andrey.arseniev@mail.ru).

*Новиков Сергей Николаевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687.  
*Канаев Сергей Васильевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код: 1602-5672.  
*Арсеньев Евгений Андреевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>, SPIN-код: 5414-4502.  
*Тарков Сергей Александрович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-код: 9125-4953.  
*Барчук Антон Алексеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-код: 3599-5665.  
*Мельник Юлия Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.  
*Нефедов Андрей Олегович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-код: 2365-9458.  
*Новиков Роман Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.  
*Зозуля Антон Юрьевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>, SPIN-код: 3344-5337.  
*Аристидов Николай Юрьевич*, SPIN-код: 5739-6973.  
*Антипов Филипп Евгеньевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.  
*Мережко Юрий Олегович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.  
*Ильин Николай Дмитриевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>, SPIN-код: 6530-9161.  
*Брянцева Жанна Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.  
*Акулова Ирина Александровна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>, SPIN-код: 3577-0663.

\**Arseniev Andrey Ivanovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-code: 9215-6839; [andrey.arseniev@mail.ru](mailto:andrey.arseniev@mail.ru).

*Novikov Sergey Nikolayevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-code: 7346-0687.  
*Kanaev Sergey Vasilyevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-code: 1602-5672.  
*Arseniev Evgeny Andreevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>; SPIN-code: 5414-4502.  
*Tarkov Sergey Aleksandrovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>; SPIN-code: 9125-4953.  
*Barchuk Anton*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>; SPIN-code: 3599-5665.  
*Melnik Yulia Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.  
*Nefedov Andrey Olegovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-code: 2365-9458.  
*Novikov Roman Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.  
*Zozulya Anton Yuryevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-code: 3344-5337.  
*Aristidov Nikolay Yurievich*, SPIN-code: 5739-6973.  
*Antipov Filipp*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.  
*Merezhko Yuriy Olegovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.  
*Ilyin Nikolay Dmitrievich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>; SPIN-code: 6530-9161.  
*Bryantseva Zhanna Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.  
*Akulova Irina Aleksandrovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>; SPIN-code: 3577-0663.





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

## Источники НК-клеток для CAR-технологий

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

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

## Sources of NK Cells for CAR-Technologies

<sup>1</sup>State Budgetary Institution Research Institute for Healthcare Organization & Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

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

В последние годы клеточная терапия представляется многообещающим подходом к лечению гемобластозов, показывая поразительные результаты в различных клинических исследованиях. Особенные надежды возлагаются на CAR-клетки — клетки с химерными антигенными рецепторами. Наиболее изученной и показавшей значимые клинические результаты является терапия CAR T-лимфоцитами. Однако существенными проблемами остаются сложности производства CAR T-клеток из аутологичных материалов и наличие серьезных побочных эффектов при лечении данным методом. Альтернативой применения T-клеток может стать использование натуральных киллеров (NK-клеток) — клеток врожденного иммунитета, обладающих противоопухолевыми свойствами. Терапия CAR NK-клетками может оказаться более привлекательной, чем терапия CAR T-клетками, вследствие меньшей токсичности и возможности использования аллогенных материалов. Однако данный метод только развивается и сопряжен со сложностями производства достаточного для инфузии количества CAR NK-клеток, обладающих противоопухолевой активностью, и их модификации. Для преодоления этих проблем используют NK-клетки, полученные из различных источников, подвергая их разнообразным воздействиям. В обзоре представлены особенности NK-клеток, полученных из периферической крови взрослого человека, пуповинной крови, эмбриональных стволовых клеток человека, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и линии клеток NK-92. Обсуждаются их характеристики в контексте применения для CAR-технологий.

**Ключевые слова:** CAR NK-клеточная терапия; химерный антигенный рецептор; адоптивная терапия; иммунотерапия; источники NK-клеток

**Для цитирования:** Грибкова И.В., Завьялов А.А. Источники NK-клеток для CAR-технологий. Вопросы онкологии. 2023;69(4):616-622. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-616-622

In recent years, cell therapy has emerged as a promising approach for the treatment of hematological malignancies, demonstrating remarkable results in various clinical trials. The spotlight is on CAR cells, cells with chimeric antigen receptors. The most studied and clinically significant therapy is CAR T-cell therapy. However, significant challenges remain in the production of CAR T-cells from autologous materials and the presence of serious side effects associated with this treatment method. An alternative to T-cell therapy could be the use of natural killer cells (NK-cells) – cells of innate immunity with anti-tumor properties. CAR NK-cell therapy may prove to be more attractive than CAR T-cell therapy due to lower toxicity and the possibility of using allogeneic materials. However, this method is still under development and is associated with challenges in producing a sufficient quantity of CAR NK-cells with anti-tumor activity and modifying them. To overcome these issues, NK-cells derived from various sources are subjected to different manipulations. The review presents the features of NK-cells derived from adult peripheral blood, cord blood, human embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, and the NK-92 cell line. Their characteristics are discussed in the context of their application for CAR technologies.

**Keywords:** CAR NK-cell therapy; chimeric antigen receptor; adoptive therapy; immunotherapy; NK-cell sources

**For citation:** Gribkova IV, Zavyalov AA. Sources of NK cells for CAR-technologies. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):616-622. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-616-622

### CAR NK-клетки: возможности новой клеточной терапии

Натуральные киллеры (NK) — важные врожденные цитотоксические лимфоциты, обладающие быстрой и эффективной способностью

распознавать и уничтожать опухолевые клетки. В последние годы адаптивный перенос аутологичных или аллогенных активированных NK-клеток стал многообещающей клеточной терапией злокачественных новообразований (ЗНО). Особенные надежды возлагаются на CAR NK-

клетки — NK-клетки с химерными антигенными рецепторами (от англ. CAR — chimeric antigen receptor).

В последние годы произошел своего рода переворот в терапии пациентов с рецидивами и резистентными формами онкогематологических заболеваний, которые ранее считались потенциально неизлечимыми. Для таких пациентов появилась новая возможность персонализированной клеточной терапии, так называемой CAR-терапии. Данный метод заключается в том, что больным ЗНО вводят продукт из модифицированных живых клеток от пациента или подходящего донора, которые способны специфически распознавать и разрушать злокачественные клетки. На данный момент наиболее распространены в клинической практике методы лечения на основе Т-лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (CAR Т-лимфоцитов или CAR Т-клеток), которые показали отличные результаты в лечении различных типов гематологических опухолей [1–5].

Однако, несмотря на успехи, существует ряд препятствий, ограничивающих применение CAR Т-клеточной терапии. Основными проблемами этого метода лечения являются побочные эффекты терапии: В-лимфопения, синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) и нейротоксичность [6, 7], а также необходимость получения CAR Т-клеток из аутологичной периферической крови, чтобы предотвратить появление реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Серьезные побочные эффекты терапии могут быть жизнеугрожающими, а их купирование связано с высокими затратами [8]. Получение продукта CAR Т-клеток индивидуально для каждого пациента также является дорогостоящим и требует много времени. Данные проблемы могут быть решены путем внедрения CAR-технологий в другие клетки иммунной системы — натуральные киллеры [9].

CAR NK-клетки имеют некоторые преимущества по сравнению с CAR Т-клетками. Например, аллогенные NK-клетки могут использоваться в качестве эффекторных клеток, поскольку они не вызывают РТПХ. Также NK-клетки могут быть безопаснее, чем Т-клетки: отсутствие серьезных токсических эффектов терапии немодифицированными NK-клетками (без CAR) показано во многих исследованиях [10–12]. Так развитие СВЦ, наиболее серьезного побочного эффекта CAR Т-клеточной терапии [13], при использовании NK-клеток маловероятно из-за их более низкой скорости экспансии и разницы цитокинов, которые продуцируют Т и NK-клетки [14, 15]. Цитокины, которые связаны с развитием СВЦ и нейротоксичности (интерлейкин 1а (IL-1а), IL-1Ra, IL-2, IL-2Ra, IL-6, MCP-1, IL-8,

IL-10 и IL-15), выделяются Т-клетками [16], тогда как NK-клетки обычно индуцируют IFN- $\gamma$  и GM-CSF [17]. Также потенциальные побочные эффекты от CAR терапии NK-клетками будут относительно короткими из-за уменьшенной продолжительности жизни NK-клеток.

В последние годы проводятся испытания CAR NK-клеточной терапии в моделях на животных [18–20], а также клинические исследования [21–23]. Их результаты говорят об эффективности и безопасности данной терапии. Однако, несмотря на то, что NK-клетки являются привлекательным источником эффекторных клеток для иммунотерапии новообразований, их использование для CAR терапии связано с рядом сложностей. Во-первых, количество NK-клеток в периферической крови значительно ниже, чем количество Т-клеток, и процесс размножения NK-клеток *in vitro* намного сложнее, поскольку количество делений NK-клеток ограничено. Это затрудняет получение достаточного численного количества аутологичных NK-клеток, необходимого для трансфузии [14, 15]. Кроме того, почти полное отсутствие формирования памяти и короткая продолжительность жизни этих клеток препятствует долговечности ответа [14, 15]. Важным недостатком NK-клеток для их использования в CAR-терапии является то, что их трудно получить и манипулировать ими: по сравнению с Т-клетками, NK-клетки довольно устойчивы к генной инженерии [24, 25].

Для того, чтобы с успехом преодолеть эти сложности, важно грамотно выбрать источник NK-клеток, исходя из поставленных целей и имеющихся возможностей. Для производства эффективного CAR NK-продукта необходимы следующие условия: возможность получения достаточного количества клеток, их генетической модификации, проявление готовыми клетками цитотоксической активности. NK-клетки могут быть получены из различных биологических материалов: периферическая кровь, пуповинная кровь, эмбриональные стволовые клетки человека, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и линия клеток NK-92. Ниже рассмотрены их основные характеристики, проблемы и преимущества для использования в технологии CAR.

### Источники CAR NK-клеток

**Линия NK-клеток (NK-92).** Технология с использованием линии клеток NK-92, полученных от пациента с неходжкинской лимфомой, была разработана для преодоления сложностей, связанных с трудоёмкостью получения достаточного количества активированных *ex vivo* NK-клеток [26]. Данная линия клеток обладает высоким

уровнем цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам. Противоопухолевая активность и безопасность клеток линии NK-92 была показана в клинических исследованиях у пациентов с почечно-клеточной карциномой и меланомой, а также с раком легких [27, 28].

Преимуществом использования этих клеток является возможность получения их в достаточном количестве *ex vivo* без значительных финансовых затрат. Клетки линии NK-92 по сравнению с NK-клетками, выделенными из периферической крови, с большей эффективностью поддаются трансдукции, что открывает широкие возможности для их использования в области CAR-технологий [29].

К недостаткам данной линии клеток можно отнести тот факт, что они должны быть облучены перед трансфузией, т. к. происходят из линии опухолевых клеток и несут множество генетических аномалий [30]. Многочисленные исследования показали, что клетки NK-92 сохраняют свою цитотоксичность после облучения, но отсутствие пролиферации *in vivo* приводит к исчезновению введенных клеток уже через 7 дней [31–33]. Следовательно, лечение препаратом CAR на основе NK-92, скорее всего, потребует нескольких циклов трансфузии [32].

Уже опубликованы работы, в которых описаны генетически модифицированные клетки линии NK-92 и результаты их действия на опухолевые клетки. Так были сконструированы клетки, несущие на поверхности высокоаффинный рецептор FcγRIIIa (CD 16) к Fc фрагменту иммуноглобулинов, принимающий участие в реакции антител-зависимой клеточной цитотоксичности. Результаты *ex vivo* и *in vivo* проведенных исследований показали способность этих клеток повышать уровень антител-зависимой клеточной цитотоксичности и тем самым увеличивать эффективность терапии на основе моноклональных антител [34, 35]. А в исследовании Schönfeld K. и соавт. показано, что клетки линии NK-92, экспрессирующие химерный рецептор к антигену ErbB2/HER2, обладали способностью *ex vivo* и *in vivo* вызывать гибель опухолевых клеток, несущих этот рецептор на своей поверхности [36]. Помимо этого, были предприняты попытки по созданию CAR NK-клеток из линии NK-92, химерный рецептор которых направлен против CD19, экспрессируемого на поверхности В-лимфоцитов [37]. В работе X. Tang и соавт. сообщается о первом исследовании применения CAR NK-клеток, приготовленных на основе клеток линии NK-92, для терапии пациентов [22]. CAR NK-клетки были нацелены на CD33, CAR содержал 2 костимулирующие молекулы: CD28 и 4-1BB. В исследовании наблюдали за тремя пациентами с рецидивирующей и рефрактерной

формой острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Данное исследование I фазы не продемонстрировало очевидной клинической эффективности, однако это первое клиническое испытание на людях показало, что эту терапию можно безопасно использовать у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной формой ОМЛ с высокой опухолевой нагрузкой.

**NK-клетки пуповинной крови.** NK-клетки, выделенные из пуповинной крови, представляют собой ещё один возможный исходный материал для CAR NK-продукта. Они обычно считаются более наивными по фенотипу и функциям по сравнению с NK-клетками периферической крови [33]. Сообщалось о сниженной экспрессии CD16, гранзима В, перфорина и KIR, а также о сниженной экспрессии молекул клеточной адгезии, что приводило к снижению цитотоксической способности, наблюдаемой в этой популяции клеток, что может негативно сказаться на эффективности полученного продукта [38]. Также проблемой может быть небольшой объём клеток, полученных из пуповинной крови: требуется, чтобы NK-клетки претерпели большое количество клеточных делений, прежде чем будет получено достаточное количество клеток, необходимое для трансфузии. Однако в соответствии с незрелой природой NK-клеток, выделенных из пуповинной крови, они обладают более высокой пролиферативной способностью и очень восприимчивы к стимуляции цитокинами. В исследовании L. Herrera и соавт. было показано, что стимуляция этих клеток IL-2 увеличивает популяцию NK-клеток, а IL-15 способствует выживанию, пролиферации и более высокой цитотоксичности [39].

В 2020 г. были опубликованы результаты работы E. Liu и соавт., в которой из NK-клеток, выделенных из пуповинной крови, были произведены и изучены клинические продукты CAR NK-клеток [21]. Это клиническое исследование I/II фазы с участием одиннадцати пациентов с неходжкинской лимфомой или рецидивирующим/рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), которые уже подвергались в среднем 4 линиям терапии (от 3 до 11). В работе использовали генетически модифицированные NK-клетки, в конструкцию CAR которых были добавлены IL-15 для решения проблемы короткой продолжительности жизни CAR NK-клеток *in vivo*, а также индуцибельный суицидальный ген для предотвращения возможных серьёзных побочных эффектов. В результате объективный ответ был получен у 8 пациентов (73 %), в т. ч. у 7 пациентов (64 %) (3 с ХЛЛ и 4 с лимфомой) была достигнута полная ремиссия. Введение CAR NK-клеток не привело к развитию каких-либо серьёзных токсических эффектов.

**НК-клетки периферической крови.** Примерно 90 % НК-клеток периферической крови экспрессируют обширный репертуар ингибирующих и активирующих рецепторов. По сравнению с НК-клетками, выделенными из пуповинной крови, НК-клетки периферической крови более зрелые, что приводит к увеличению функциональности, но снижению пролиферативной способности [40]. Однако, как и клетки, выделенные из пуповинной крови, они поддаются воздействию цитокинов IL-2 и IL-15, что позволяет размножить их до необходимого количества [39]. Также особенностью НК-клеток, полученных из крови взрослого человека, является их высокая вариабельность [41]. В исследовании N.K. Björkström и соавт. показано, что НК-клетки продолжают дифференцироваться на протяжении всей жизни, и во время этого процесса последовательно приобретают цитотоксические свойства и демонстрируют постепенное снижение пролиферативной способности [40]. Все промежуточные клеточные продукты этого процесса представлены в различных пропорциях в крови взрослого человека.

Безопасность и эффективность НК-клеток периферической крови в качестве продукта адоптивной клеточной терапии была доказана в нескольких клинических исследованиях [10, 42, 43]. Эффективность терапии зависела от режима предварительной иммуносупрессивной химиотерапии, а также от стимуляции НК-клеток IL 2. Так, например, в работе J.S. Miller и соавт. с участием пациентов с неблагоприятным прогнозом ОМЛ было показано, что применение иммуносупрессивного режима на основе высоких доз циклофосфида и флударабина приводило к увеличению количества донорских НК-клеток после их инфузии [10]. Клетки в дальнейшем подвергали стимуляции IL 2. В результате полной гематологической ремиссии достигли 5 из 19 пациентов с неблагоприятным прогнозом ОМЛ. Наблюдались лишь преходящие побочные эффекты.

В работах была показана безопасность как аутологичных, так и аллогенных НК-клеток, как совпадающих по человеческому лейкоцитарному антигену (HLA, Human Leukocyte Antigen), так и несовпадающих [10, 42, 43]. Возможность использования клеток от неродственного HLA-несовместимого донора существенно увеличивает выбор возможных доноров, а, следовательно, может значительно повысить доступность конечного продукта.

**НК-клетки, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток или эмбриональных стволовых клеток человека.** В последнее время НК-клетки, полученные из стволовых клеток, например, из эмбриональных

стволовых клеток человека или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), показали себя многообещающими кандидатами для производства CAR НК-клеток. Они имеют фенотип и функции, аналогичные НК-клеткам, полученным из пуповинной или периферической крови, и в то же время они воспроизводимы, поддаются генетической модификации и могут быть легко размножены в клиническом масштабе [44–46].

В работе P.S. Woll и соавт. была показана большая противоопухолевая активность НК-клеток, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека, по сравнению с НК-клетками, выделенными из пуповинной крови [44]. Авторы объяснили данный результат разницей в экспрессии антигенов на поверхности этих клеток. Процесс созревания НК-клеток связан с изменением экспрессии некоторых поверхностных антигенов. CD117<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> НК-клетки относятся к незрелым НК-клеткам, тогда как зрелые НК-клетки с более компетентными эффекторными функциями характеризуются экспрессией CD94 в сочетании с низкой (low) (или отсутствующей) экспрессией CD117 [47, 48]. CD117<sup>-low</sup>CD94<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> НК-клетки экспрессируют молекулы, важные для функции НК-клеток, включая KIR, CD16, перфорины, гранзимы и FasL, которые не обнаруживаются на CD117<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> НК-клетках [47, 48]. В работе P.S. Woll и соавт. было показано, что НК-клетки, выделенные из пуповинной крови, содержат как CD117<sup>-low</sup>CD94<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, так и CD117<sup>+</sup>CD94<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> популяции, в то время как НК-клетки, полученные из эмбриональных стволовых клеток человека, более гомогенны: это CD117<sup>-low</sup>CD94<sup>+</sup> клетки, и большинство этих клеток экспрессируют CD16 [44].

Y. Li и соавт. показали, что CAR НК-клетки, полученные из ИПСК человека, обладали способностью значительного подавления роста опухоли, имели увеличенную выживаемость и высокую цитотоксичность в модели рака яичников [49].

Таким образом, CAR НК-клетки, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток или эмбриональных стволовых клеток человека, могут быть многообещающим ресурсом для создания стандартизированных, готовых к применению адоптивных иммунотерапевтических продуктов. Более того, они могут быть генетически модифицированы для дальнейшего улучшения их устойчивости *in vivo*, преодоления иммуносупрессивного микроокружения опухоли и повышения их противоопухолевой способности. Эти клетки также можно использовать в сочетании с другими методами лечения (например, такими как ингибирование контрольных точек).



### Заключение

Все существующие на данный момент источники НК-клеток (периферическая кровь, пуповинная кровь, эмбриональные стволовые клетки человека, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и линия клеток NK-92) могут быть использованы для CAR-технологий. Однако данные источники обладают различными характеристиками, которые могут быть наиболее предпочтительными для конкретных целей.

Суммируя, клетки линии NK-92 могут быть получены в достаточном количестве *ex vivo* без значительных финансовых затрат, обладают высоким уровнем цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам, поддаются трансдукции. Однако после необходимого облучения они теряют способность к пролиферации, что приводит к недолговечности ответа на CAR-терапию. НК-клетки, выделенные из пуповинной крови, обладают высокой пролиферативной способностью, но сниженной противоопухолевой активностью. Объем клеток, выделенных из пуповинной крови, мал. НК-клетки периферической крови взрослого человека обладают большей функциональностью, но сниженной пролиферативной способностью. Однако клетки, выделенные из пуповинной и периферической крови, поддаются воздействию цитокинов IL-2 и IL-15, что позволяет размножить их до необходимого количества и увеличить цитотоксическую способность. Особенностью НК-клеток периферической крови взрослого человека, является их высокая вариабельность. НК-клетки, полученные из стволовых клеток, имеют фенотип и функции, аналогичные НК-клеткам пуповинной или периферической крови, и в то же время они воспроизводимы, поддаются генетической модификации и могут быть легко размножены в клиническом масштабе. В доклинических исследованиях они продемонстрировали выраженную противоопухолевую активность.

Наиболее перспективными источниками для приготовления CAR NK-продуктов клинического применения являются НК-клетки, полученные из стволовых клеток. Однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности приготовленных из них клеточных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42. doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lympho-

3. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary analysis of zuma-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood.* 2020;136(Supplement 1):40-1. doi:10.1182/blood-2020-136834.
4. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2021;384(8):705-716. doi:10.1056/NEJMoa2024850.
5. Грибкова И.В., Завьялов А.А. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR) В-клеточной неходжкинской лимфомы: возможности и проблемы. *Вопросы онкологии.* 2021;67(3):350-360 [Gribkova IV, Zavyalov AA. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Voprosy onkologii.* 2021;67(3):350-60 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-350-360.
6. Штыров Е.М., Зотов Р.А., Лапштаева А.В. CAR Т-клеточная терапия как современный метод лечения онкологических заболеваний. *Бюллетень науки и практики.* 2019;5:121-127. [Shtyrov E., Zotov R., Lapshataeva A. CAR T-cell therapy as a modern treatment for cancer. *Bulletin of Science and Practice.* 2019;5:121-127 (In Russ.)]. doi:10.33619/2414-2948/42.
7. Makita S, Imaizumi K, Kurosawa S, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma: opportunities and challenges. *Drugs in Context.* 2019;8:212567. doi:10.7573/dic.212567.
8. Yang H, Hao Y, Qi CZ, et al. Estimation of total costs in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia receiving tisagenlecleucel from a U.S. hospital's perspective. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(8):971-980. doi:10.18553/jmcp.2020.20052.
9. Грибкова И.В. CAR НК-клетки и возможность их использования для лечения гематологических новообразований. *Современная Онкология.* 2022;24(3):331-335 [Gribkova IV. CAR NK-cells for the treatment of hematological malignancies: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(3):331-335 (In Russ.)]. doi:10.26442/18151434.2022.3.201699.
10. Miller JS, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood.* 2005;105(8):3051-3057. doi:10.1182/blood-2004-07-2974.
11. Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, et al. NKAML: A pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):955-959. doi:10.1200/JCO.2009.24.4590.
12. Shaffer BC, Le Luduec JB, Forlenza C, et al. Phase II study of haploidentical natural killer cell infusion for treatment of relapsed or persistent myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):705-709. doi:10.1016/j.bbmt.2015.12.028.
13. Acharya UH, Dhawale T, Yun S, et al. Management of cytokine release syndrome and neurotoxicity in chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(3):195-205. doi:10.1080/17474086.2019.185238.

14. Wang L, Dou M, Ma Q, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-modified NK cells against cancer: Opportunities and challenges. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105695. doi:10.1016/j.intimp.2019.105695.
15. Rotolo R, Leuci V, Donini C, et al. CAR-based strategies beyond T lymphocytes: integrative opportunities for cancer adoptive immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2839. doi:10.3390/ijms20112839.
16. Klingemann H. Are natural killer cells superior CAR drivers? *Oncoimmunology.* 2014;3:e28147. doi:10.4161/onci.28147.
17. Hunter BD, Jacobson CA. CAR T-cell associated neurotoxicity: mechanisms, clinicopathologic correlates, and future directions. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(7):646-654. doi:10.1093/jnci/djz017.
18. Albinger N, Pfeifer R, Nitsche M, et al. Primary CD33-targeting CAR-NK cells for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2022;12(4). doi:10.1038/s41408-022-00660-2.
19. Jan CI, Huang SW, Canoll P, et al. Targeting human leukocyte antigen G with chimeric antigen receptors of natural killer cells convert immunosuppression to ablate solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2021;9(10):e003050. doi:10.1136/jitc-2021-003050.
20. Montagner IM, Penna A, Fracasso G, et al. Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 Cells: An off-the-shelf cell therapy for prostate cancer. *cells.* 2020;9(6):1382. doi:10.3390/cells9061382.
21. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545-553. doi:10.1056/NEJMoa1910607.
22. Tang X, Yang L, Li Z, et al. First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Am J Cancer Res.* 2018;8(6):1083-1089.
23. Xiao L, Cen D, Gan H, et al. Adoptive transfer of NKG2D CAR mRNA-engineered natural killer cells in colorectal cancer patients. *Mol Ther.* 2019;27(6):1114-1125. doi:10.1016/j.ymthe.2019.03.011.
24. Boissel L, Betancur M, Wels WS, et al. Transfection with mRNA for CD19 specific chimeric antigen receptor restores NK cell mediated killing of CLL cells. *Leuk Res.* 2009;33(9):1255-1259. doi:10.1016/j.leukres.2008.11.024.
25. Hu Y, Tian Zh, Zhang C, Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2018;39:167-176; doi:10.1038/aps.2017.125.
26. Gong JH, Maki G, Klingemann HG. Characterization of a human cell line (NK-92) with phenotypical and functional characteristics of activated natural killer cells. *Leukemia.* 1994;8(4):652-8.
27. Tonn T, Schwabe D, Klingemann HG, et al. Treatment of patients with advanced cancer with the natural killer cell line NK-92. *Cytotherapy.* 2013;15(12):1563-1570. doi:10.1016/j.jcyt.2013.06.017.
28. Arai S, Meagher R, Swearingen M, et al. Infusion of the allogeneic cell line NK-92 in patients with advanced renal cell cancer or melanoma: a phase I trial. *Cytotherapy.* 2008;10(6):625-632. doi:10.1080/14653240802301872.
29. Боробова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал.* 2018;17(6):97-104 [Borobova EA, Zheravin AA. Natural killer cells in immunotherapy for cancer. *Siberian journal of oncology.* 2018;17(6):97-104 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.
30. MacLeod RA, Nagel S, Kaufmann M, et al. Multicolor-FISH analysis of a natural killer cell line (NK-92). *Leuk Res.* 2002;26(11):1027-1033. doi:10.1016/s0145-2126(02)00055-3.
31. Tsigiritos P, Resnick IB, Kapsimali V, et al. Irradiated mononuclear cells express significant in vitro cytotoxic activity: promise for in vivo clinical efficacy of irradiated mismatched donor lymphocytes infusion. *Immunotherapy.* 2014;6(4):409-17. doi:10.2217/imt.14.10.
32. Zhang C, Burger MC, Jennewein L, et al. ErbB2/HER2-specific NK cells for targeted therapy of glioblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108(5). doi:10.1093/jnci/djv375.
33. Pfefferle A, Huntington ND. You have got a fast CAR: chimeric antigen receptor NK cells in cancer therapy. *Cancers.* 2020;12(3):706. doi:10.3390/cancers12030706.
34. Musolino A, Naldi N, Bortesi B, et al. Immunoglobulin g fragment c receptor polymorphisms and clinical efficacy of trastuzumab-based therapy in patients with her-2/neu-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1789-96. doi:10.1200/JCO.2007.14.8957.
35. Taylor RJ, Chan SL, Wood A, et al. FcγRIIIa polymorphisms and cetuximab induced cytotoxicity in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(7):997-1006. doi:10.1007/s00262-008-0613-3.
36. Schönfeld K, Sahm C, Zhang C, et al. Selective inhibition of tumor growth by clonal NK cells expressing an ErbB2/HER2-specific chimeric antigen receptor. *Mol Ther.* 2015;23(2):330-8. doi:10.1038/mt.2014.219.
37. Romanski A, Uherek C, Bug G, et al. CD19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies. *J Cell Mol Med.* 2016;20(7):1287-94. doi:10.1111/jcmm.12810.
38. Luevano M, Daryouzeh M, Alnabhan R, et al. The unique profile of cord blood natural killer cells balances incomplete maturation and effective killing function upon activation. *Hum Immunol.* 2012;73(3):248-257. doi:10.1016/j.humimm.2011.12.015.
39. Herrera L, Santos S, Vesga MA, et al. Adult peripheral blood and umbilical cord blood NK cells are good sources for effective CAR therapy against CD19 positive leukemic cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):18729. doi:10.1038/s41598-019-55239-y.
40. Björkström NK, Riese P, Heuts F, et al. Expression patterns of NKG2A, KIR, and CD57 define a process of CD56dim NK-cell differentiation uncoupled from NK-cell education. *Blood.* 2010;116(19):3853-3864. doi:10.1182/blood-2010-04-281675.
41. Vela M, Corral D, Carrasco P, et al. Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. *Cancer Lett.* 2018;422:107-117. doi:10.1016/j.canlet.2018.02.033.
42. Björklund AT, Carlsten M, Söhlberg E, et al. Complete remission with reduction of high-risk clones following haploidentical NK-cell therapy against MDS and AML. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1834-1844. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-3196.

43. Curti A, Ruggeri L, Parisi S, et al. Larger size of donor alloreactive NK cell repertoire correlates with better response to NK cell immunotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1914-1921. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1604.
44. Woll PS, Grzywacz B, Tian X, et al. Human embryonic stem cells differentiate into a homogeneous population of natural killer cells with potent in vivo antitumor activity. *Blood.* 2009; 113:6094–101. doi:10.1182/blood-2008-06-165225.
45. Knorr DA, Bock A, Brentjens RJ, et al. Engineered human embryonic stem cell-derived lymphocytes to study in vivo trafficking and immunotherapy. *Stem Cells Dev.* 2013;22:1861–9. doi:10.1089/scd.2012.0608.
46. Knorr DA, Ni Z, Hermanson D, et al. Clinical-scale derivation of natural killer cells from human pluripotent stem cells for cancer therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2:274–83. doi:10.5966/sctm.2012-0084.
47. Freud AG, Yokohama A, Becknell B, et al. Evidence for discrete stages of human natural killer cell differentiation in vivo. *J Exp Med.* 2006;203(4):1033-1043. doi:10.1084/jem.20052507.
48. Grzywacz B, Kataria N, Sikora M, et al. Coordinated acquisition of inhibitory and activating receptors and functional properties by developing human natural killer cells. *Blood.* 2006;108(12):3824-3833. doi:10.1182/blood-2006-04-020198.
49. Li Y, Hermanson DL, Moriarty BS, et al. Human iPSC-derived natural killer cells engineered with chimeric antigen receptors enhance anti-tumor activity. *Cell Stem Cell.* 2018;23(2):181-192.e5. doi:10.1016/j.stem.2018.06.002

Поступила в редакцию 18.01.2023  
 Прошла рецензирование 14.02.2023  
 Принята в печать 16.02.2023

#### Сведения об авторах

\*Грибкова Ирина Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, [igribkova@yandex.ru](mailto:igribkova@yandex.ru).  
 Завьялов Александр Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>.

\*Gribkova Irina Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, [igribkova@yandex.ru](mailto:igribkova@yandex.ru).  
 Zavyalov Aleksandr Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>.



*А.И. Гарифуллин<sup>1</sup>, О.В. Пикин<sup>1</sup>, А.Б. Рябов<sup>1</sup>, О.А. Александров<sup>1</sup>, Г.А. Агабекян<sup>2</sup>*

## Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний

<sup>1</sup>МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва  
<sup>2</sup>ФТАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*A.I. Garifullin<sup>1</sup>, O.V. Pikin<sup>1</sup>, A.B. Ryabov<sup>1</sup>, O.A. Aleksandrov<sup>1</sup>, G.A. Agabekyan<sup>2</sup>*

## The Role of Nitric Oxide in the Development and Treatment of Cancer

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

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Оксид азота является одной из важнейших сигнальных клеточных молекул как в патологических, так и в физиологических условиях. Установлено, что оксид азота играет роль в процессе развития онкологических заболеваний, в частности рака простаты, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и т. д. При низких концентрациях он оказывает стимулирующее действие на опухолевые клетки, при высоких — наоборот. На протяжении длительного периода времени осуществляются попытки использовать данное соединение для лечения различных опухолей, в том числе и в газообразной форме. Поэтому требуется дальнейшее детальное изучение газообразного оксида азота при лечении онкологических заболеваний и рака лёгкого. Для поиска опубликованных исследований по данной тематике использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EMBASE, РИНЦ и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до февраля 2023 г.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли; противоопухолевые препараты; пути передачи сигнала; оксид азота; рак лёгкого

**Для цитирования:** Гарифуллин А.И., Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А., Агабекян Г.А. Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний. Вопросы онкологии. 2023;69(4):623-630. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-623-630

Nitric oxide is one of the most important cellular signaling molecules in both pathological and physiological conditions. Nitric oxide has been found to play a role in the development of cancer, in particular prostate, breast, pancreatic cancer, etc. At low concentrations it exerts stimulating effect on cancer cells, while at high concentrations it inhibits cancer cells growth. For a long time, attempts have been made to use this compound including its gaseous form to treat various tumours. Therefore, further detailed study of nitric oxide gas in the treatment of oncological diseases and lung cancer is required. The following databases were used to identify published studies on the subject: Pubmed, Web of Science, EMBASE, RSCI and Scopus. The search was conducted from the date the database was created until February 2023.

**Keywords:** malignant tumors; antitumour drugs; signaling pathways; nitric oxide; lung cancer

**For citation:** Garifullin AI, Pikin OV, Ryabov AB, Aleksandrov OA, Agabekyan GA. The role of nitric oxide in the development and treatment of cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):623-630. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-623-630

### Введение

Оксид азота (NO) представляет собой короткоживущий свободный радикал с периодом окисления менее двух секунд в водном растворе [1]. Это важная клеточная сигнальная молекула, которая участвует в различных физиологических процессах, таких как вазодилатация и расслабление гладкой мускулатуры, передача сигналов в нервной системе, а также иммунный ответ [2]. Особенностью данной молекулы является гормезис, т. е. NO оказывает противоположное действие в зависимости от концентрации [3]. NO синтезируется семейством ферментов, называемых

ных NO-синтетазами (NOS), путем окисления L-аргинина (L-Arg) до L-цитруллина. Существует три изоформы NOS. Нейрональная NOS (nNOS, NOS1) и эндотелиальная NOS (eNOS, NOS3) являются конститутивно экспрессируемыми, а третья является индуцируемой (iNOS, NOS2). nNOS главным образом обнаруживается в нервной системе и необходима для передачи сигналов нейронами, а eNOS локализована в эндотелии и необходима для вазодилатации и регуляции уровня артериального давления [2].

iNOS экспрессируется в случае стимуляции клетки провоспалительными цитокинами (например, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и/или бактериальными



липополисахаридами (ЛПС) [4]. Повышенные концентрации NO из-за сверхэкспрессии или нарушения регуляции iNOS связаны с развитием онкологических заболеваний [5].

NO участвует в процессе воспаления, противоопухолевом иммунитете и апоптозе, а также в других патофизиологических процессах, связанных с патогенезом и прогрессированием как рака легких, так и других злокачественных новообразований [6]. В отношении раковых клеток для NO также характерен гормезис. Оксид азота может оказывать как подавляющее, так и стимулирующее действие на опухолевые клетки. Это зависит от длительности воздействия, локализации, микроокружения, а также концентрации NO [7]. Оксид азота взаимодействует с кислородом с образованием реактивных форм азота, таких как азотистый ангидрид и пероксинитриты, что приводит к развитию оксидативного и нитрозативного стресса [3]. Также в данном процессе формируется нитротирозин [8].

Дуализм действия NO обусловлен тем, что он зачастую воздействует на противоположные сигнальные пути, такие как MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы), PI3K/Akt, (фосфоинозитид-3-киназы) TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, IL6/STAT3 и др. [9]. Однако все пути можно поделить на cGMP-зависимые (циклический гуанозинмонофосфат) и cGMP-независимые [10].

После вдоха NO быстро диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану в нижележащие гладкие мышцы легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу. Этот фермент опосредует многие биологические эффекты NO и отвечает за превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат. Повышение уровня цГМФ, активирует протеинкиназу G, вызывающую в гладкомышечных клетках дефосфорилирование легких цепей миозина, снижается концентрация ионов кальция в цитозоле. Таким образом, уменьшается количество активных соединений актина и миозина, снижаются сила сокращений гладких мышц и сосудистый тонус. Повышенная внутриклеточная концентрация цГМФ расслабляет гладкую мускулатуру [11]. Ингаляция оксида азота (NO) избирательно снижает давление в легочной артерии без системной гипотензии и улучшает гемодинамику и оксигенацию [12].

Ингаляция монооксидом азота — безопасное лечение легочной гипертензии, возникающей во время хирургических вмешательств на сердце с использованием искусственного кровообращения, и обладает низкой токсичностью и меньшим количеством побочных эффектов при соответствующем мониторинге газов NO и NO<sub>2</sub> [13].

### Влияние монооксида азота на биологию опухоли

Vannini и соавт. классифицировали создаваемые в тканях уровни NO как низкие (50–100 нмоль), средние (100–400 нмоль) и высокие (400–1000 нмоль) [14]. В низких и средних концентрациях NO, как правило, блокирует апоптоз, способствует росту раковых клеток, неоангиогенезу и метастазированию через различные пути, важные для выживания опухолевых клеток, включая ERK, Akt, mTOR, Ras и EGFR [15]. В одном из исследований изучалось влияние различных концентраций NO на клеточную линию рака молочной железы MCF-7. Низкие уровни NO действуют на цГМФ (1–30 нмоль), фосфорилируют Akt (30–100 нмоль) и стабилизируют индуцируемый гипоксией фактор 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (100–300 нмоль), способствуя росту клеток и противодействуя апоптозу. При достаточных высоких концентрациях наблюдались фосфорилирование p53 (> 400 нмоль) и нитрозативный стресс (> 1 мкмоль), что приводило к развитию цитостатического эффекта и апоптоза [16]. Высокие уровни NO могут проявлять свою противоопухолевую активность посредством различных механизмов. Так высокая концентрация NO и гиперэкспрессия iNOS приводят к активации p53 и, как следствие, стимуляции апоптоза. Активация p53, в свою очередь, ингибирует активность iNOS [17]. Также при высокой концентрации оксида азота наблюдается деградация антиапоптотических протеасом [18]. Происходит также высвобождение цитохрома C, активация каспазы 3, увеличение проницаемости митохондрий, что приводит к активации внутреннего пути апоптоза [19]. В другом исследовании воздействие оксида азота на лимфобластную клеточную линию также приводило к развитию p53-зависимого апоптоза через митохондриальный путь и систему Fas-рецептора. Наблюдалось высвобождение Smac/DIABLO, что также является признаком апоптоза [20].

NO может играть роль в процессе метастазирования за счёт того, что приводит к нарушению адгезии эпителиальных клеток и развитию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Последний процесс имеет решающее значение в миграции, инвазии и метастазировании раковых клеток. Исследования на клеточных культурах немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) показали, что длительное воздействие NO (применялись доноры NO) приводит к усилению ЭМП и миграции клеток рака легких за счет повышения экспрессии виментина, белка Snail, кавеолина-1 (маркеры ЭМП) и снижения уровня E-кадгерина [21, 22]. Также наблюдалось повышение рези-

стентности клеток к процессу апоптоза. В другом исследовании с увеличением дозы и времени воздействие NO также приводило к усилению миграции клеток. Повышенный уровень миграции клеток был связан с активацией кавеолина-1, который активировал сигнальные пути FAK (киназа фокальных контактов) и PI3K/Akt/mTOR. Кроме того, отмечалось и увеличение количества филоподий на клетку [23].

В одном из исследований было показано, что S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (донор NO) *in vitro* снижал жизнеспособность клеток метастазов меланомы B16, рака лёгкого в клеточных культурах, а цитотоксический эффект дозозависимо снижался при введении поглотителя радикалов NO, оксигемоглобина. Также мышам осуществлялось внутривенное введение обеих линий опухолевых клеток, после чего они подвергались воздействию газообразного NO в концентрации 10–80 част./млн. Опухолевые колонии в лёгких формировались в любом случае, а вдыхание NO не приводило к замедлению данного процесса. Увеличение концентрации NO сопровождалось повышением его концентрации в экспозиционных камерах, и, наоборот, усиливалось образование опухолевых колоний в лёгких [24].

С другой стороны, в исследовании Varitaki и соавт. (2010) было отмечено ровно противоположное влияние NO на ЭМТ в клеточной культуре рака простаты. Воздействие донора NO приводило к снижению уровня экспрессии Snail и повышению уровня экспрессии RKIP (белок-ингибитор киназы Raf-1), белка, подавляющего процесс метастазирования [25].

Скорее всего, это связано с тем, что в последнем исследовании применялись более высокие концентрации NO. Основным предполагаемым механизмом, с помощью которых оксид азота повышает чувствительность опухолевых клеток к апоптозу, является NO-опосредованное ингибирование пути NF-κB (ответственным за выживание клеток и противодействие апоптозу) и нижестоящего транскрипционного фактора.

Однако было высказано предположение, что более низкие концентрации NO наблюдаются на начальных фазах развития опухоли. После ЭМП уровень NO значительно повышается для того, чтобы активировать онкогенные сигнальные пути, которые усиливают ЭМП. Дальнейшее повышение концентрации NO приводит к развитию у циркулирующих раковых клеток устойчивости к апоптозу. Когда же клетки совершают мезенхимально-эпителиальный переход и успешно закрепляются в метастатической нише, происходит снижение уровня NO [26].

Кроме того, были предложены и эпигенетические механизмы влияния NO на патогенез

опухоли. Так, например, для метилирования ДНК описаны эффекты, способствующие развитию опухолей. NO таким образом снижает экспрессию генов-супрессоров опухолей, посредством IL-1β приводит к метилированию гена E-кадгерина (что также приводит к развитию ЭМТ) [27]. NO индуцирует S-нитрозирование HDAC6 (гистондеацетилаза 6), таким образом снижая уровень деацетилирования гистонов и повышая выживаемость клеток [28]. Кроме того, было описано влияние NO на метилирование [29] и деметилирование гистонов [30].

Также было описано влияние NO на опухоль в контексте гипоксии и сопутствующего снижения уровня NO. Гипоксия, будучи постоянным признаком солидных опухолей, приводит к снижению содержания оксида азота за счёт ингибирования его синтеза, а это в свою очередь усиливает гипоксию за счёт сужения сосудов и снижения кровотока [31]. Такой взаимодополняющий цикл способствует прогрессированию опухоли, что позволяет использовать O<sub>2</sub> или NO в качестве лечебных агентов. Поскольку попытка использовать кислород оказалась в значительной степени безуспешной [32], NO остаётся единственным потенциальным терапевтическим агентом. Стойко низкие уровни NO являются оптимальной «зоной» для развития рака, поэтому необходимо повышать уровень NO для реализации его противоопухолевого эффекта. Интересно, что даже в недостаточно высокой концентрации для того, чтобы проявлять противоопухолевый эффект, оксид азота всё равно является эффективным сосудорасширяющим средством и может использоваться для улучшения доставки противоопухолевого препарата. В такой ситуации расширяются суженные сосуды вокруг опухоли, и происходит усиление кровотока, благодаря чему препарат может эффективнее действовать [33].

### NO при различных опухолях

**Рак молочной железы.** Предполагается, что при РМЖ уровень экспрессии iNOS (соответственно, уровень NO) коррелирует со степенью злокачественности опухоли [34]. В первых исследованиях по данному поводу было обнаружено, что при инвазивной протоковой карциноме биосинтез NO значительно выше в опухолях Grade 3 по сравнению с Grade 2 [35]. Также не только повышенный уровень iNOS, но и eNOS чаще обнаруживаются в инвазивных опухолях МЖ, что косвенно свидетельствует о повышенном уровне NO [36]. Кроме того, уровень нитрогидроксила, косвенно связанный с уровнем NO, коррелирует со снижением как безрецидивной, так и общей выживаемости при РМЖ [37]. Микроокружение

опухоли в РМЖ посредством NO также способны повышать злокачественность фенотипа опухоли. Повышение уровня iNOS, кроме того, связано с развитием резистентности к паклитакселу и способности к метастазированию [38]. Таким образом, при РМЖ NO, синтезируемый iNOS, можно рассматривать как один из важных факторов прогрессирования РМЖ. Оксид азота воздействует на множество сигнальных путей при данной опухоли, включая HIF-1 $\alpha$ , ЦОГ2, PKB/Akt, MAPK, EGFR и RAS [34].

**Рак предстательной железы.** Как и в других опухолях NO, синтезируемый iNOS, играет важную роль в прогрессировании РПЖ. По сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и интраэпителиальной неоплазией экспрессия iNOS выше при РПЖ [39]. В множестве мета-анализов было показано, что определённые варианты гена eNOS связаны с повышенным риском развития РПЖ, что связано с повышением уровня NO [40]. Предполагается, что ингибирование eNOS может оказывать позитивное влияние при лечении кастрационно-резистентного РПЖ [41]. Было продемонстрировано также, что соединения, высвобождающие аргинин, такие как карбоксипептидаза-D, увеличивают выработку NO в клеточных линиях РПЖ, что приводит к увеличению выживаемости клеток РПЖ.

Были продемонстрированы и терапевтические возможности воздействия на уровень оксида азота в лечении РМЖ. В одном из исследований воздействие NO-сулиндаком (NO-НПВС) на клеточную линию РПЖ приводило к снижению способности опухолевых клеток адаптироваться к гипоксии и подавлению экспрессии HIF-1 $\alpha$ , что также может быть косвенно связано с повышением чувствительности к химиотерапии в условиях гипоксии [42]. Сообщалось также, что тринитроглицерин нитропруссид натрия и другие доноры NO оказывают ингибирующее действие на РПЖ посредством активации путей апоптоза и изменения окислительно-восстановительных состояний, снижая инвазивность рака. Осуществляются попытки использовать доноры оксида азота, являющиеся специфическими в отношении определенных опухолевых ферментов (например, глутатион-S-трансферазы), в лечении РПЖ, таким образом улучшая специфичность лечения [43].

**Рак поджелудочной железы.** В исследовании протоковой аденокарциномы поджелудочной железы высокая экспрессия iNOS была связана с более низкой выживаемостью пациентов. Предполагается, что iNOS и NO посредством активации сигнальных путей ERK и PI3K/AKT фосфорилирует FoxO (forkhead box protein) и инактивирует его [44], что приводит к нару-

шению регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза.

Однако для образцов РПЖ, экспрессирующего iNOS, был показан более высокий апоптотический индекс [45]. Также было показано, что нетрин-1 воздействует на сигнальный путь UNC5B/FAK, который в свою очередь посредством оксида азота ингибирует путь MEK/ERK/c-Jun, что приводит к замедлению роста протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (An и соавт., 2016). Кроме того, было показано, что доноры NO снижают экспрессию IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора), таким образом замедляя рост клеток и снижая уровень пролиферации. Однако в то же время NO увеличивает уровень фосфорилирования ERK-1/2, что приводит к повышению выживаемости клеток [46].

**NO при раке лёгкого.** NO является важным фактором регуляции и развития рака лёгкого. Выявлено 80 генов, экспрессия которых усиливается оксидом азота, и 71 ген, экспрессия которых подавляется [47]. Клеточные пути и молекулы, участвующие в этом, обсуждались выше.

Было установлено, что уровень FeNO (фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе) у пациентов с раком легкого (n = 163) был значительно выше, чем в контрольной группе (n = 172; p < 0,01). При этом самые высокие уровни наблюдались в группе плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, промежуточное положение занимала аденокарцинома, тогда как наиболее низкий уровень наблюдался в группе карциноида, полученные различия являлись значимыми (p < 0,01) [48]. Возможно, такое повышение FeNO у пациентов с раком лёгкого имеет схожий механизм с тем, что наблюдается у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), когда IL-4 и IL-13 через сигнальный путь STAT-6 (сигнальный белок и активатор транскрипции 6) повышают уровень экспрессии iNOS в макрофагах мокроты, альвеолярных стенках, эпителии мелких дыхательных путей и гладких мышцах сосудов, что приводит к повышению уровня NO в эпителии бронхов [49]. В другом исследовании у больных раком лёгкого (как аденокарцинома, так и плоскоклеточный рак лёгкого) (n = 11) также наблюдался повышенный уровень FeNO, а в отобранных образцах ткани лёгкого был повышенный уровень нитритов и нитротирозина в сравнении с контрольной группой [50]. Кроме того, было установлено, что уровни нитритов и нитратов в крови больных раком легкого значительно выше, чем у здоровых лиц (p = 0,018). Также отмечено, что высокая концентрация нитритов/нитратов (> 67,2 мкМ) оказывала статистически значимое негативное влияние на общую выживаемость (p = 0,026) [51].



Таким образом, повышенный синтез NO посредством eNOS и iNOS, по-видимому, связан с прогрессирующим множеством опухолей. Создаётся «идеальная» зона для размножения и выживания раковых клеток. Однако при ингибировании данных ферментов (и снижении концентрации NO), либо значительном повышении уровня NO, наблюдается ровно противоположный эффект, что позволяет рассматривать NO как многообещающее средство при лечении злокачественных новообразований [47].

### Противоопухолевые препараты на основе монооксида азота

NO уже долгое время является активно исследуемым терапевтическим агентом в связи с различными типами воздействия, оказываемыми NO на опухолевые клетки. Осуществляются попытки использовать монооксид азота, а также связанные с ним молекулы и белки, для лечения онкологических заболеваний, однако, как отмечается некоторыми авторами [7], ввиду его низкой растворимости в воде, нестабильности и неудобства обращения с водными растворами NO делать это крайне затруднительно. Поэтому ведётся поиск и других путей доставки NO в опухолевый очаг. Например, за счет сверхэкспрессии iNOS (генная терапия) или введения доноров NO (таких как органические нитраты, N-нитрозамины, S-нитрозотиолы, нитрозимины и комплексы оксида азота с металлами), наночастиц, содержащих NO, а также использования NO-ассоциированных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [52]. С другой стороны, в связи с особым положением лёгочной ткани для лечения рака лёгкого возможно применять газообразную форму NO. Применение NO и его форм также связано с повышением чувствительности раковых клеток к радио-, иммуно- и химиотерапии [53].

Существует по меньшей мере 16 семейств NO-предшественников и прямых NO-доноров с удивительно различной химической реакционной способностью и кинетикой NO-высвобождения. Однако органические нитраты, органические нитриты, комплексы металлов, сиднонимины, диазениумдиолаты и S-нитрозотиолы являются основными группами, используемыми в экспериментальных и клинических применениях [7].

A. Remes и соавт. изучили перенос гена индуцируемой синтазы оксида азота с использованием векторов аденоассоциированного вируса (AAV) на мышинной модели. После аутопсии было обнаружено увеличение концентрации синтазы оксида азота как в лёгочной ткани, так и в эндотелиальных клетках лёгочных сосудов. Это привело к уменьшению толщины стенки ле-

гочных сосудов, молекулярных маркеров фиброза и меньшей инфильтрации макрофагами [54].

В другом исследовании Zhang и соавт. вводили в легкие кролика рекомбинантный аденовирус, несущий ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота (AdCMVeNOS), и оценивали его влияние на легочную гипертензию, индуцированную артериовенозным шунтом. Результаты показали, что аденовирусно-опосредованный перенос гена эндотелиальной синтазы оксида азота в легкие кролика снижал повышенный уровень легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления, связанного с высоким легочным кровотоком. В то же время системное сосудистое сопротивление не изменялось [55].

В исследовании NO-аспирина на клеточных линиях НМРЛ он значительно снижал уровень пролиферации клеток и их выживаемость, а также образование колоний. Кроме того, клетки с мутациями EGFR были более чувствительны к NO-аспирину по сравнению с клетками с EGFR-wt [56].

До 2014 г. оксид азота для ингаляций в России и за рубежом получали химическим синтезом на стационарных станциях, после чего баллоны со смесью NO и азота доставлялись в лечебные учреждения для проведения соответствующей терапии. Сложность доставки и хранения баллонного оборудования, а также ограниченный срок хранения затрудняли широкое применение NO-терапии в практической медицине.

### Терапия монооксидом азота в России

Во Всероссийском НИИ экспериментальной физики (РФЯЦ-ВНИИЭФ) создана технология синтеза оксида азота из окружающего воздуха путем окисления атмосферного азота в неравновесной плазме газового разряда. Данная технология отличается высокой точностью наработки и стабильным поддержанием концентрации оксида азота в дыхательной смеси. На основе этой технологии разработан и создан аппарат «Тианокс» для ингаляционной терапии оксидом азота. Аппарат позволяет синтезировать оксид азота непосредственно во время проведения терапии, добавлять его в дыхательную смесь пациента, контролировать и следить за концентрацией оксида азота в дыхательной смеси на постоянной основе [57–58]. Кроме того, создано устройство, которое позволяет осуществлять терапию оксидом азота при неинвазивной вентиляции легких портативными респираторами, что, несомненно, является плюсом для доступности лечения [59]. В одном из исследований аппарат «Тианокс» был изучен у кардиохирургических больных.



У пациентов с лёгочной гипертензией ( $n = 6$ ) было отмечено значимое снижение систолического давления в легочной артерии ( $p \leq 0,05$ ) и среднего давления в легочной артерии ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов ( $n = 10$ ), подвергшихся длительной терапии (более 10 дней), также было отмечено возрастание конечно-диастолического объема сердца, уменьшение конечно-систолического объема, возрастание ударного объема сердца, рост фракции выброса левого желудочка. При интраоперационном применении аппарата ( $n = 40$ ) ингаляция NO приводила к значительному снижению среднего давления в легочной артерии на 18 % при сохранении сократительной функции левого желудочка. Таким образом, во всех трёх ситуациях применение «Тианокс» приводило к снижению давления в системе лёгочной артерии [60]. Также изучалось воздействие «Тианокса» на клиническое течение ХОБЛ. Участники исследования были разделены на две группы, в первой группе ежедневно в течение 90 минут проводилось лечение при помощи аппарата «Тианокс», в то время как в контрольной группе лечение проводилось согласно существующим рекомендациям. Результаты показали статистически значимые улучшения в основной группе, включая снижение среднего давления в легочной артерии, улучшение эластичности сосудов, уменьшение внутрилегочного шунта крови, повышение тонуса мелких артерий и увеличение толерантности к физической нагрузке.

### Заключение

Исходя из того, что оксид азота играет достаточно важную роль в процессе канцерогенеза, а также то, что высокие концентрации NO оказывают подавляющее действие на опухолевые клетки, можно предположить, что и газообразный NO, как и некоторые другие средства доставки оксида азота (например, его доноры), будет иметь определенный противоопухолевый эффект. Несмотря на большое количество публикаций по данной тематике, необходимо дальнейшее изучение противоопухолевого эффекта оксида азота, в частности в раке лёгкого. Кроме того, требуется исследование влияния данного соединения на функциональный статус пациентов, улучшение которого связано с увеличением общей выживаемости и качества жизни пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Гарифуллин А.И. — разработка дизайна научной работы, сбор и обработка материала, написание текста, интерпретация результатов;

Пикин О.В. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Рябов А.Б. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Александров О.А. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Агабекян Г.А. — сбор и обработка материала, написание текста, интерпретация результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994;298(Pt 2)(Pt 2):249-58. doi:10.1042/bj2980249.
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(Pt 3):593-615. doi:10.1042/0264-6021:3570593.
- Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, et al. Nitric oxide and cancer: a review. *World J Surg Oncol.* 2013;11:118. doi:10.1186/1477-7819-11-118.
- Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252-9. doi:10.1007/s10787-007-0013-x.
- Cinelli MA, Do HT, Miley GP, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev.* 2020;40(1):158-189. doi:10.1002/med.21599.
- Zhan N, Wang C, Chen L, et al. S-nitrosylation targets GSNO reductase for selective autophagy during hypoxia responses in plants. *Mol Cell.* 2018;71(1):142-154.e6. doi:10.1016/j.molcel.2018.05.024.
- Alimoradi H, Greish K, Gamble AB, et al. Controlled delivery of nitric oxide for cancer therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(4):279-303. doi:10.2174/2211738507666190429111306.
- Haddad IY, Crow JP, Hu P, et al. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am J Physiol.* 1994;267(3 Pt 1):L242-9. doi:10.1152/ajplung.1994.267.3.L242.
- Liu S, Zhang Y, He X, et al. Signal processing and generation of bioactive nitric oxide in a model prototissue. *Nat Commun.* 2022;13(1):5254. doi:10.1038/s41467-022-32941-6.
- Khan FH, Dervan E, Bhattacharyya DD, et al. The role of Nitric Oxide in cancer: master regulator or NOT? *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9393. doi:10.3390/ijms21249393.
- Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106-11. doi:10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation

- in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4. doi:10.1016/0140-6736(91)92033-x.
13. Nakane T, Esaki J, Ueda R, et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(12):1519-1526. doi:10.1007/s11748-021-01651-z.
  14. Vannini F, Kashfi K, Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol*. 2015;6:334-343. doi:10.1016/j.redox.2015.08.009.
  15. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):325-340. doi:10.1038/nrclinonc.2018.29.
  16. Thomas DD, Ridnour LA, Isenberg JS, et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(1):18-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.020.
  17. Forrester K, Ambs S, Lupold SE, et al. Nitric oxide-induced p53 accumulation and regulation of inducible nitric oxide synthase expression by wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(6):2442-7. doi:10.1073/pnas.93.6.2442.
  18. Glockzin S, von Knethen A, Scheffner M, et al. Activation of the cell death program by nitric oxide involves inhibition of the proteasome. *J Biol Chem*. 1999;274(28):19581-6. doi:10.1074/jbc.274.28.19581.
  19. Boyd CS, Cadenas E. Nitric oxide and cell signaling pathways in mitochondrial-dependent apoptosis. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):411-23. doi:10.1515/BC.2002.045.
  20. Li L, Zhang J, Block ER, Patel JM. Nitric oxide-modulated marker gene expression of signal transduction pathways in lung endothelial cells. *Nitric Oxide*. 2004;11(4):290-7. doi:10.1016/j.niox.2004.10.007.
  21. Chanvorachote P, Pongrakhananon V, Chunhacha P. Prolonged nitric oxide exposure enhances anoikis resistance and migration through epithelial-mesenchymal transition and caveolin-1 upregulation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:941359. doi:10.1155/2014/941359.
  22. Yongsanguanchai N, Pongrakhananon V, Mutirangura A, et al. Nitric oxide induces cancer stem cell-like phenotypes in human lung cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;308(2):C89-100. doi:10.1152/ajpcell.00187.2014.
  23. Sanuphan A, Chunhacha P, Pongrakhananon V, et al. Long-term nitric oxide exposure enhances lung cancer cell migration. *Biomed Res Int*. 2013;2013:186972. doi:10.1155/2013/186972.
  24. Hirano S. In vitro and in vivo cytotoxic effects of nitric oxide on metastatic cells. *Cancer Lett*. 1997;115(1):57-62. doi:10.1016/s0304-3835(97)04706-x.
  25. Baritaki S, Huerta-Yepez S, Sahakyan A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated inhibition of EMT in cancer: inhibition of the metastasis-inducer Snail and induction of the metastasis-suppressor RKIP. *Cell Cycle*. 2010;9(24):4931-40. doi:10.4161/cc.9.24.14229.
  26. Monteiro HP, Rodrigues EG, Amorim Reis AKC, et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: A redox signaling perspective. *Nitric Oxide*. 2019;89:1-13. doi:10.1016/j.niox.2019.04.009.
  27. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, et al. Nitric oxide in cell survival: a janus molecule. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(11):2717-39. doi:10.1089/ars.2009.2721.
  28. Okuda Y, Sakoda S, Fujimura H, et al. Nitric oxide via an inducible isoform of nitric oxide synthase is a possible factor to eliminate inflammatory cells from the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1997;73(1-2):107-16. doi:10.1016/s0165-5728(96)00194-4.
  29. Vong LB, Nagasaki Y. Nitric Oxide nano-delivery systems for cancer therapeutics: advances and challenges. *Antioxidants*. 2020;9(9):791. doi:10.3390/antiox9090791.
  30. Maiuthed A, Ninsontia C, Erlenbach-Wuensch K, et al. Cytoplasmic p21 mediates 5-fluorouracil resistance by inhibiting pro-apoptotic Chk2. *Cancers*. 2018;10(10):373. doi:10.3390/cancers10100373.
  31. Scicinski J, Oronsky B, Ning S, et al. NO to cancer: The complex and multifaceted role of nitric oxide and the epigenetic nitric oxide donor, RRx-001. *Redox Biol*. 2015;1-8. doi:10.1016/j.redox.2015.07.002.
  32. Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6049-6058. doi:10.2147/IJN.S140462.
  33. Kang R, Zhang L, Jiang L, et al. Effect of postharvest nitric oxide treatment on the proteome of peach fruit during ripening. *Postharvest Biology and Technology*. 2016;112:277-89. doi:10.1016/j.postharvbio.2015.08.017.
  34. Basudhar D, Glynn SA, Greer M, et al. Coexpression of NOS2 and COX2 accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(49):13030-13035. doi:10.1073/pnas.1709119114.
  35. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, et al. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer*. 1995;72(1):41-4. doi:10.1038/bjc.1995.274.
  36. Loibl S, von Minckwitz G, Weber S, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in benign and malignant lesions of the breast and measurement of nitric oxide using electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Cancer*. 2002;95(6):1191-8. doi:10.1002/cncr.10817.
  37. Nakamura Y, Yasuoka H, Zuo H, et al. Nitric oxide in papillary thyroid carcinoma: induction of vascular endothelial growth factor D and correlation with lymph node metastasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1582-5. doi:10.1210/jc.2005-1790.
  38. Heinecke JL, Ridnour LA, Cheng RY, et al. Tumor microenvironment-based feed-forward regulation of NOS2 in breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):6323-8. doi:10.1073/pnas.1401799111.
  39. Baltaci S, Orhan D, Göğüs C, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in benign prostatic hyperplasia, low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *BJU Int*. 2001;88(1):100-3. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02231.x.
  40. Vahora H, Khan MA, Alalami U, et al. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *J Cancer Prev*. 2016;21(1):1-12. doi:10.15430/JCP.2016.21.1.1.
  41. Yu M, Lamattina L, Spoel SH, et al. Nitric oxide function in plant biology: a redox cue in deconvolution. *New Phytol*. 2014;202(4):1142-1156. doi:10.1111/nph.12739.
  42. Stewart VC, Sharpe MA, Clark JB, et al. Astrocyte-derived nitric oxide causes both reversible and irreversible damage to the neuronal mitochondrial respiratory chain [Internet]. *J Neurochem* [cited 2023 Feb 10]. 2000;75(2):694-700. doi:10.1046/j.1471-4159.2000.0750694.x. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2000.0750694.x>

43. Soni Y, Softness K, Arora H, et al. The Yin Yang role of nitric oxide in prostate cancer. *Am J Mens Health*. 2020;14(1):1557988320903191. doi:10.1177/1557988320903191.
44. Wang J, Vine CE, Balasiny BK, et al. The roles of the hybrid cluster protein, Hcp and its reductase, Hcr, in high affinity nitric oxide reduction that protects anaerobic cultures of *Escherichia coli* against nitrosative stress. *Mol Microbiol*. 2016;100(5):877-92. doi:10.1111/mmi.13356.
45. Liu WZ, Kong DD, Gu XX, et al. Cytokinins can act as suppressors of nitric oxide in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(4):1548-53. doi:10.1073/pnas.1213235110.
46. Sugita H, Kaneki M, Tokunaga E, et al. Inducible nitric oxide synthase plays a role in LPS-induced hyperglycemia and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E386-94. doi:10.1152/ajpendo.00087.2001.
47. Mintz J, Vedenko A, Rosete O, et al. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):94. doi:10.3390/vaccines9020094.
48. Liu PF, Zhao DH, Qi Y, et al. The clinical value of exhaled nitric oxide in patients with lung cancer. *Clin Respir J [Internet]*. 2018;12(1):23-30 [cited 2023 Feb 10]. doi:10.1111/crj.12471. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12471>
49. Donohue JF, Herje N, Crater G, et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:745-51. doi:10.2147/COPD.S44552.
50. Masri F. Role of nitric oxide and its metabolites as potential markers in lung cancer. *Ann Thorac Med*. 2010;5(3):123-7. doi:10.4103/1817-1737.65036.
51. Colakogullari M, Ulukaya E, Yilmaztepe A, et al. Higher serum nitrate levels are associated with poor survival in lung cancer patients. *Clin Biochem*. 2006;39(9):898-903. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.06.008.
52. Fiorucci S, Antonelli E, Burgaud JL, et al. Nitric oxide-releasing NSAIDs: a review of their current status. *Drug Saf*. 2001;24(11):801-11. doi:10.2165/00002018-200124110-00002.
53. Bonavida B, Garban H. Nitric oxide-mediated sensitization of resistant tumor cells to apoptosis by chemo-immunotherapeutics. *Redox Biol*. 2015;6:486-494. doi:10.1016/j.redox.2015.08.013.
54. Remes A, Körbelin J, Arnold C, et al. Adeno-associated virus-mediated gene transfer of inducible nitric oxide synthase to an animal model of pulmonary hypertension. *Hum Gene Ther*. 2022;33(17-18):959-967. doi:10.1089/hum.2021.230.
55. Zhang F, Wu S, Lu X, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates flow-induced pulmonary hypertension in rabbits. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):581-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.08.043.
56. Song J, Shi J, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3583-3592. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2507.
57. Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В., и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016;3(3):225-226 [Buranov SN, Buyanov AB, Voevodin SV, et al. Apparatus for inhalation NO-therapy. Bioradikaly i antioksidanty. 2016;3(3):225-226 (In Russ).].
58. Патент РФ на изобретение №2553290/ 10.06.15. Бюл. №16. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Устройство для получения окиси азота. [Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, Shirshin AS. Patent RUS №2553290/ 10.06.15. Byul. №16. Nitrogen oxide generator system. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2553290C1/ru>.
59. Патент РФ на изобретение №211864/ 24.06.22. Бюл. № 18. Каменщиков Н.О. Устройство дыхательного контура для проведения неинвазивной вентиляции легких портативными респираторами при терапии оксидом азота. [Kamenshchikov NO. Patent RUS №211864/ 24.06.22. Byul. № 18. Breathing circuit device for non-invasive lung ventilation with portable respirators during nitric oxide therapy. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48777013>.
60. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. Научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии»; Март 30-31, 2018; Санкт Петербург. [Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. Tianox nitric oxide inhalation therapy device and the first experience of its clinical use in cardiac surgery. Scientific and Educational Conference «Current Issues and Innovative Technologies in Anaesthesiology and Resuscitation»; 2018: 30-31; Saint-Petersburg. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36619751>.

Поступила в редакцию 20.02.2023  
 Прошла рецензирование 25.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Гарифуллин Айрат Ильдарович, garifullin.airat@gmail.com.

Пикин Олег Валентинович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

Рябов Андрей Борисович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Александров Олег Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>.

Агабекян Гор Араикович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7893-4880>.

\*Garifullin Airat Ildarovich, garifullin.airat@gmail.com.

Pikin Oleg Valentinovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

Ryabov Andrei Borisovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Aleksandrov Oleg Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>.

Agabekyan Gor Araikovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7893-4880>.





*Ю.О. Бахарева, В.О. Тараканова, М.Ю. Рубаняк, Е.М. Каменских*

## Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

*Yu.O. Bakhareva, V.O. Tarakanova, M.Yu. Rubanyak, E.M. Kamenskich*

## Skin Melanoma (C43): Analysing Incidence and Mortality Trends in the Context of the COVID-19 Pandemic, Molecular Epidemiology

Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

Меланома — наиболее опасное злокачественное новообразование кожи с высоким потенциалом метастазирования и молекулярно-генетическим разнообразием. Заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет во всем мире, так, например, в РФ за период с 2001–2021 гг. распространенность меланомы на 100 тыс. населения увеличилась в 1,5 раза. Показатель активного выявления меланомы при скринингах и профилактических осмотрах за время пандемии COVID-19 снизился на 4,7 % по сравнению с данными 2019 г. Пандемия значительно повлияла на работу онкологической службы во всем мире, что привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет выявляемости, а в будущем, вероятно, приведет к увеличению количества запущенных форм. Несмотря на развитие и внедрение в клиническую практику современных методов лечения, в РФ наблюдается высокий уровень стандартизованного показателя смертности по сравнению с мировой статистикой. Повышение выявляемости меланомы на ранних стадиях остается главной стратегией по снижению смертности. Изучение вариаций соматической ДНК дает представление об общем мутационном бремени, лежащем в основе этиологии меланомы, и открывает возможности прецизионной терапии. Однако роль ряда факторов, влияющих на развитие данного заболевания, требует более тщательного изучения для детального понимания патогенеза и поиска новых мишеней терапии. Цель данного обзора — оценить основные эпидемиологические характеристики (заболеваемость, смертность) кожной меланомы в мире и РФ, а также проанализировать состояние и прикладное значение молекулярной эпидемиологии.

**Ключевые слова:** меланома; меланома кожи; эпидемиология; молекулярная эпидемиология; мутации; COVID-19; Россия; распространенность; смертность; обзор

**Для цитирования:** Бахарева Ю.О., Тараканова В.О., Рубаняк М.Ю., Каменских Е.М. Меланома кожи (C43): анализ тенденций заболеваемости и смертности в свете пандемии COVID-19, молекулярная эпидемиология. Вопросы онкологии. 2023;69(4):631-638. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638

Melanoma is one of the most dangerous types of skin cancer characterised by high potential for metastasis as well as molecular genetic diversity. The incidence of skin melanoma is steadily increasing all over the world. For example, in Russia for the period 2001–2021, the prevalence of melanoma increased by 1.5 times per 100 000. The rate of melanoma detection in screenings and preventive examinations during the COVID-19 pandemic decreased by 4.7 % compared to 2019. The pandemic disrupted cancer services worldwide, which resulted in a decline in malignancy rates due to insufficient detection, that will likely lead to an increase in the number of neglected conditions in the future. In Russia, despite the development and introduction of modern treatment methods into clinical practice, there is a high level of standardized mortality compared to world statistics. At the same time, increasing early detection of melanoma remains the main strategy to reduce mortality. Exploring somatic DNA variations provides insight into the overall mutational burden underlying melanoma etiology and opens the possibility of precision therapy. However, a number of factors that influence the development of melanoma requires more careful study to understand the pathogenesis in detail and to find new targets for therapy. This review aims to evaluate the main epidemiological characteristics (morbidity, mortality) of skin melanoma worldwide and in Russia, and to analyze the current state and applications of molecular epidemiology.

**Keywords:** melanoma; skin melanoma; epidemiology; molecular epidemiology; mutations; COVID-19; Russia; prevalence; mortality; review

**For citation:** Bakhareva YuO, Tarakanova VO, Rubanyak MYu, Kamenskich EM. Skin melanoma (C43): Analysing incidence and mortality trends in the context of the COVID-19 pandemic, molecular epidemiology. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):631-638. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-631-638

### Введение

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти во всем мире. По статистике в 2020 г. каждый шестой

умерший страдал онкологическим заболеванием. Наиболее распространенными видами рака в мире (с точки зрения числа новых случаев) в 2020 г. являлись: рак молочной железы (2,26 млн случаев), рак легких (2,21 млн случаев),



толстой и прямой кишки (1,93 млн случаев), рак предстательной железы (1,41 млн случаев) и немеланомный рак кожи (1,20 млн случаев). Заболеваемость меланомой кожи составила в 2020 г. 325 тыс., при этом, среди всех новообразований кожи меланома обладает самой высокой летальностью [1]. Эта тенденция особенно прослеживается в странах со средним или низким уровнем дохода населения, где современные методы лечения меланомы только начинают развиваться и внедряться в практическое здравоохранение, а осведомленность о меланоме среди жителей по-прежнему низкая [2]. Обзор представляет обобщение современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

### Эпидемиология меланомы (заболеваемость и смертность в мире и в России)

Заболеваемость меланомой кожи неуклонно растет во всем мире с 1960 гг. и, вероятно, продолжит рост в будущем [2, 3]. С сохранением темпов роста заболеваемости и смертности, к 2040 г. ожидается увеличение заболеваемости на 50 % по отношению к показателям 2020 г., а смертности — на 68 % [2]. Показатели заболеваемости и смертности значительно варьируют в странах, что связано, главным образом, с климатическими факторами и уровнем жизни, который включает в себя качество и доступность медицинской помощи. Так меланома достаточно редко встречается в большинстве стран Африки и Азии, где стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости для обоих полов обычно ниже 1 случая на 100 тыс. населения. В 2020 г. самые высокие показатели наблюдались в Австралии и Новой Зеландии (табл. 1). Среди стран Европы лидируют Нидерланды, далее следуют США, Канада и РФ. Кумулятивный риск заболевания для обоих полов, т. е. риск развития злокачественного заболевания, которо-

му подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет, среди изученных стран на 100 тыс. населения, был самым высоким в Австралии, а самым низким в РФ [4].

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 57 тыс. летальных исходов при меланоме кожи, что составляет приблизительно 0,6 % глобальной смертности от злокачественных новообразований. Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности на 100 тыс. населения за 2020 г. был самым высоким в Новой Зеландии и Австралии. Среди стран Европы самый высокий коэффициент смертности наблюдался в Норвегии. Далее следовали Нидерланды, РФ, Канада и США. Кумулятивный риск смертности для обоих полов на 100 тыс. населения оказался самым высоким в Новой Зеландии, а самым низким в США (табл. 1) [4]. В ряде исследований сообщалось о тенденциях к снижению смертности от меланомы в Австралии, США и странах Европы, что можно объяснить более ранним выявлением, а также эффективностью современных методов лечения [5–7].

Распространенность меланомы в РФ на 100 тыс. населения неуклонно растет: так за 10 лет показатель вырос почти в 1,5 раза с 48,3 в 2011 г. до 70,4 в 2021 г. Удельный вес меланомы кожи, выявленной впервые на I–II стадии в 2021 г., составил 79,5 %, запущенной стадии — (III–IV) 19,6 %. Активно выявили 27,8 % случаев меланом на профилактических осмотрах и/или скринингах, что на 1,2 % меньше, чем в 2020 г. и на 4,7 % меньше по сравнению с 2019 г. Полученные данные свидетельствуют о необходимости усиления мер скрининга для раннего выявления заболевания [8].

Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2021 г. в среднем по России составила 8,3 %, что на 4,8 % меньше по сравнению с показателем 2011 г. Наиболее высокий показатель зарегистрирован в Северо-Кавказском федеральном округе — 9,5 % (рис. 1). В республике Кабардино-Балкария летальность

**Таблица 1. Эпидемиологические показатели заболеваемости и смертности от меланомы в разных странах мира [4]**

Страна	Стандартизированная по возрасту заболеваемость на 100 тыс. населения	Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности на 100 тыс. населения	Кумулятивный риск заболеваемости на 100 тыс. населения	Кумулятивный риск смертности на 100 тыс. населения
Австралия	36,6	2,4	7,8	0,93
Канада	12,2	1,4	2,7	0,46
Нидерланды	27	2,3	4,8	0,65
Норвегия	26,4	3,2	5,5	0,98
Новая Зеландия	31,6	4,7	7,4	1,5
РФ	5	1,6	0,96	0,35
США	16,6	1,1	3,6	0,32

Примечание: страны указаны в алфавитном порядке

достигла 11,4 %. В Центральном Федеральном округе средний показатель составил 9,4 %, максимальные значения зарегистрировали в Ивановской (16,7 %) и Орловской (15,1 %) областях. В Москве и Московской области летальность на первом году с момента установления диагноза составила 9,2 % и 7,3 % соответственно. В Сибирском федеральном округе (8,9 %) максимальная летальность выявлена в Новосибирской области (14,5 %), далее следуют Республика Алтай (12,5 %) и Алтайский край (11,7 %). Самый низкий средний показатель летальности по стране с момента установления диагноза зарегистрирован в Приволжском федеральном округе (6,8 %) [8].

В.М. Мерабишвили и соавт. (2020) провели популяционное исследование эпидемиологии злокачественной меланомы в России и оценили годовичную летальность среди мужского и женского населения за период 2008–2015 гг. Авторы показали, что годовичная летальность мужчин на каждом году наблюдения была заметно выше таковой среди женского населения. До пятого года наблюдения дожили 35,6 % мужчин и 47,4 % женщин [9, 10].

По данным, опубликованным А.Д. Каприным и соавт. (2022), абсолютное число умерших от злокачественной меланомы кожи (С43) в России женщин в 2021 г. составило 1669, мужчин — 1548. За период 2011–2021 гг. наблюдалась положительная динамика снижения смертности от меланомы как среди женского, так и среди мужского населения страны. Стандартизированный показатель смертности от злокачественной

меланомы кожи рассчитанный на 100 тыс. населения к 2021 г. для мужчин снизился до 1,48, для женщин до 1 по сравнению с показателями 2011 г. для мужчин 1,77 и женщин — 1,28 соответственно [11].

### Диагностика и заболеваемость меланомой во время пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 значительно повлияла на работу онкологической службы во всем мире. Ограничение возможностей онкоскрининга, проведения профилактических медицинских осмотров и нежелание пациентов обращаться за медицинской помощью в период резкого увеличения количества случаев коронавирусной инфекции привело к снижению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями за счет уменьшения активной выявляемости [12]. Международное общество дерматоскопии (International Dermoscopy Society, IDS) провело опрос, по результатам которого с начала пандемии у дерматологов и онкологов количество очных приемов снизилось на 75 %. Более половины респондентов (56,8 %) сообщили, что число меланом, диагностированных в эти месяцы, было крайне низким [13]. Ранняя диагностика меланомы имеет важное значение для выживаемости пациентов, в сложившихся условиях с учетом самоизоляции и невозможности проведения скрининговых мероприятий исследователи прогнозируют увеличение запущенных случаев меланомы в будущем [14].

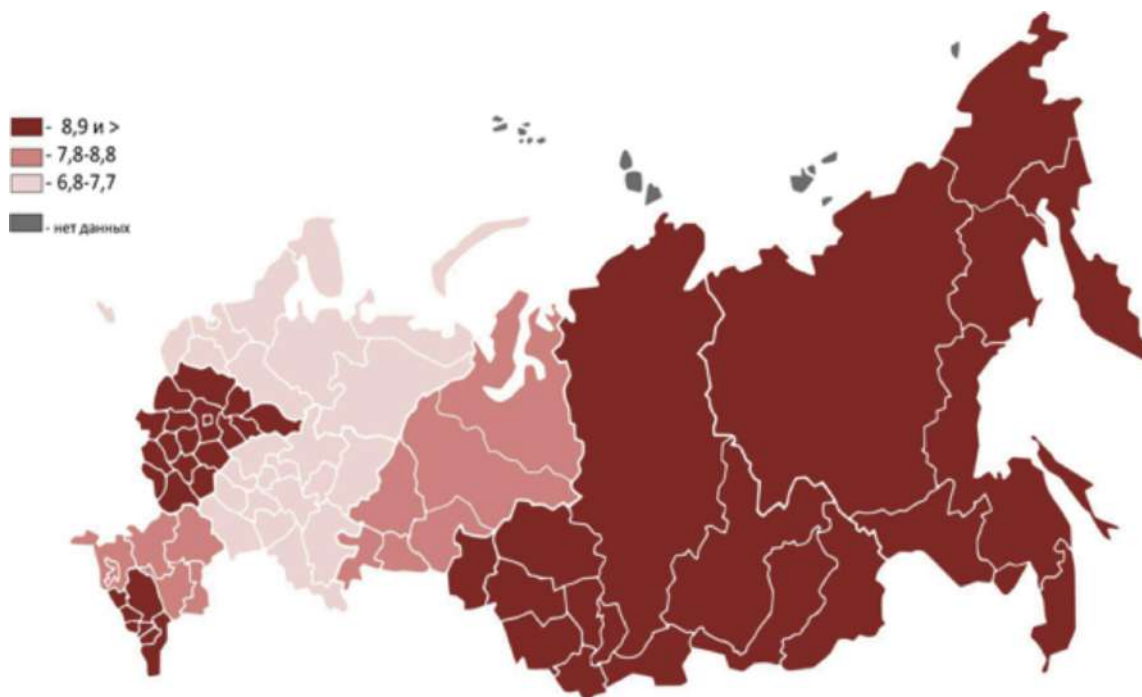


Рис. 1. Летальность от меланомы кожи на первом году с момента установления диагноза по федеральным округам за 2021 г., по данным А.Д. Каприна и соавт. [8]. Примечания: карта сформирована в графическом редакторе Microsoft Visio, данные представлены в виде процентного соотношения (%)

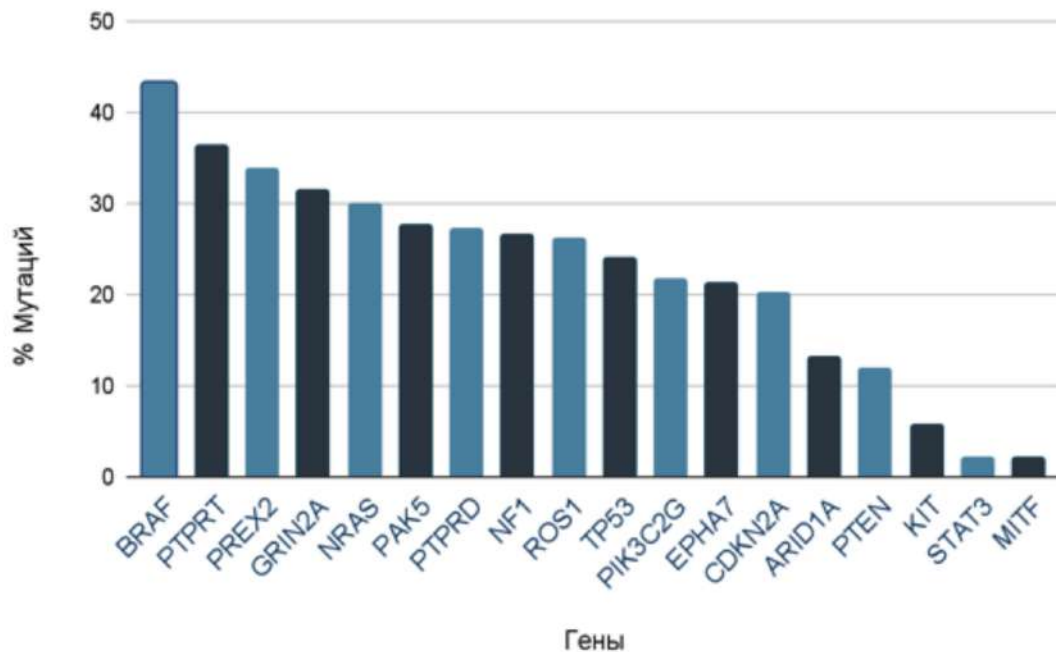


Рис. 2. Частота встречаемости мутаций при меланоме кожи, по данным The Cancer Genome Atlas [27]

В Великобритании в период национальной изоляции (с марта по июнь 2020 г.) исследователи обнаружили снижение общего числа случаев диагностированного рака кожи на 68,6 % по сравнению с тем же периодом 2019 г. [15]. Результаты популяционного исследования, проведенного в Канаде, показывают резкое сокращение количества биопсий кожи в начале пандемии [16]. Not и соавт. (2021) обнаружили уменьшение числа пациентов с запущенной стадией меланомы во время первой волны пандемии COVID-19 (с марта по май 2020 г.), а также увеличение времени между постановкой диагноза и началом терапии, что связано со снижением выявляемости. Во время второй волны (октябрь–декабрь 2020 г.) наблюдалось увеличение случаев заболевания, обнаруженных на поздних стадиях [17]. Longo и соавт. (2021) сообщили о значительном сокращении случаев первичной меланомы в период с 1 января по 9 мая 2020 г. в 2,3 раза в Реджо-Эмилии и 4 раза в Риме, по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [18]. В РФ за период 2020–2021 г. снизился удельный вес пациентов с активно выявленной первичной меланомой, нарушив тенденцию, сформировавшуюся с 2011–2019 гг., когда ежегодно наблюдался прирост активно выявленных случаев [8].

В связи с затруднением проведения скрининговых мероприятий и активного выявления злокачественных новообразований кожи в настоящее время в мире обсуждается возрастающая роль телемедицины, применение диагностических и терапевтических инструментов на расстоянии от пациента. Теледерматологию можно разделить на теледерматологию в режиме реального вре-

мени (видеоконсультацию) и теледерматологию с промежуточным хранением (передача изображения пациентом). Оба типа теледерматологии облегчили дистанционную дерматологическую помощь во время пандемии при хронических заболеваниях [19]. Согласно результатам кокрановского систематического обзора (2018), путем теледерматологических консультаций возможно идентифицировать большинство злокачественных новообразований кожи и выявлять поражения, требующие личного осмотра специалистом [20].

Согласно результату опроса IDS, 27,7 % практикующих врачей дерматологов и онкологов подтвердили, что телемедицина представляет собой важный метод проведения консультаций. Врачи сообщили, что количество неофициальных телеконсультаций (например, по почте или в популярных мессенджерах) увеличилось на 83,3 % с началом пандемии [21]. Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия) — золотой стандарт диагностики меланомы. Современной тенденцией является использование специальных приборов, присоединяемых к камере смартфона для проведения дерматоскопии в домашних условиях [19, 21, 22]. Для таких приборов созданы специальные приложения на основе сверточных нейронных сетей (архитектура искусственных нейронных сетей нацеленная на эффективное распознавание образов), помогающие классифицировать невусы, меланому или себорейную кератому. Chuchu и соавт. (2018) считают, что внедрение данного метода позволит определять пациентов, которым требуется незамедлительная консультация специалиста [20].

## Молекулярная эпидемиология

За последнее десятилетие научное сообщество значительно продвинулось в изучении молекулярной эпидемиологии меланомы. Эпидемиологические подходы, создание уникальных биоресурсных коллекций с последующим профилированием образцов опухоли являются важным инструментом в раскрытии аспектов этиологии, патогенеза, а также разработки технологий таргетной терапии [23]. Меланома характеризуется генетической нестабильностью, что приводит к высокой частоте мутаций и молекулярной гетерогенности. Опухоль может развиваться первично на неизменной коже, либо из доброкачественного невуса. С учетом частоты встречаемости невусов, благоприятным фактором является то, что потенциал к их озлокачествлению низкий [24].

Изучение генома меланомы позволило выявить некоторые существенные различия в типах генетических мутаций, затронутых генах и канцерогенах, что отразилось в новой классификации меланомы от Всемирной Организации Здравоохранения 2018 г. Меланомы были разделены на те, которые этиологически связаны с воздействием солнца, и те, которые не связаны, что определяется их мутационными сигнатурами, анатомической локализацией и эпидемиологией [25, 26].

Варианты инвазивной меланомы традиционно подразделяют на 4 основных клинико-патологических подтипа: поверхностно-распространяющаяся меланома (41 %), узловая меланома (16 %), лентиго злокачественная меланома (2,7–14 %) и акраль-лентигозная меланома (1–5 %). Последний подтип более распространен среди азиатского или афроамериканского населения [26–28]. Установлено, что для гистологических форм поверхностно-распространяющейся или узловой меланомы наиболее часто встречаются мутации BRAF (B-rapidly accelerated fibrosarcoma) > NRAS (Neuroblastoma rat sarcoma) > KIT (Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase), а для акральной и лентигозной формы — KIT > BRAF > NRAS [29].

Наиболее частым генным дефектом меланомы кожи является активирующая мутация онкогена BRAF, встречающаяся почти в половине случаев всех кожных меланом (рис. 2) [30]. Наиболее частой (69–94 % случаев) разновидностью BRAF-мутаций является V600E — замена валина на глутаминовую кислоту в 600 кодоне. Мутация BRAF (V600E) характерна для меланом с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, тогда как другие, дикие типы, встречаются в меланомах с высоким кумулятивного солнечного повреждения [26].

Согласно результатам первого всероссийского многоцентрового молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы, мутация BRAF (V600E) была обнаружена в 60,6 % случаев меланомы запущенной стадии (IIIВ-IV). Частота данной мутации оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (< 50 лет: 72,9 %) по сравнению с более возрастными (≥ 50 лет: 57,1 %;  $p = 0,00003$ ) [31]. Наличие BRAF мутации является показанием для назначения таргетной терапии. Предпочтительным в данном случае будет использование комбинации препаратов BRAF/МЕК-ингибиторов [32].

Мутации гена NRAS идентифицируются в 15–20 % образцов меланомы и являются взаимоисключающими с мутациями BRAF, за небольшим исключением. Пациенты с меланомой с активирующими мутациями NRAS, по-видимому, имеют более агрессивное течение заболевания на 4 стадии со снижением общей выживаемости до 8 мес. по сравнению с 15 мес. у пациентов с меланомой с мутациями BRAF или BRAF/NRAS дикого типа [33].

Мутация в гене KIT обнаруживается в 1–3 % гистологических образцов меланом, развивающихся на слизистых оболочках, на коже ладоней и подошв (акральная меланома), а также на хронически поврежденной солнцем коже [1] the European Association of Dermato-Oncology (EADO. Meng и соавт. (2019) показали, что ингибиторы KIT эффективны у отдельных пациентов (особенно пациенты с мутациями L576P и K642E) при прогрессирующей меланоме [34]. На сегодняшний день исследуются новые методы лечения, нацеленные на KIT, и изучается эффективность комбинации ингибиторов KIT с иммунотерапией [35–37].

Для семейной формы меланомы характерны мутации CDKN2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), мутации зародышевой линии CDK4 (Cyclin-dependent kinase 4), MITF (Microphthalmia-associated transcription factor), BAP1 (BRCA1-associated protein 1) [29]. Наиболее распространенным генотипическим фактором риска являются варианты MC1R (Receptor Melanocortin-1). Люди, несущие варианты MC1R, обладают рыжим цветом волос, светлой кожей и имеют более высокий риск развития меланомы [38, 39].

Как и при других видах рака при меланоме мутируют несколько генов-онкосупрессоров, в т. ч. TP53 (Tumor protein p53), NF1 (Neurofibromin 1), CDKN2A и PTEN (Phosphatase and tensin homolog), с относительно низкой частотой (~15 %) [29]. Потеря гена-супрессора опухоли CDKN2A, кодирующего p16 и p14, является частым событием, приводящим к прогрессированию меланомы [40]. Kreuger и соавт.



(2023) рассматривают CDKN2A как перспективную потенциальную мишень, открывающую новые возможности для прецизионной медицины. Привлекательной стратегией является использование ингибиторов CDK4/6 для повышения эффективности иммунотерапии, которая также может стать более эффективной в меланоме с мутацией CDKN2A [41].

Белок нейрофибромин, закодированный у человека геном NF1 (Neurofibromin 1), представляет собой ген-супрессор опухоли, основной функцией которого является гуанозинтрифосфат гидролазная активность. Опухоли с мутациями NF1 встречаются примерно в 25–30 % случаев на коже, хронически подвергающейся воздействию солнца [42]. Большинство меланом с мутацией NF1 возникает в области головы и шеи у пациентов старше 60 лет [43].

На сегодняшний день все еще недостаточно данных о молекулярных характеристиках акральные меланомы и меланомы, развивающихся на слизистых оболочках. Также приоритетным является изучение генетического ландшафта меланомы у молодых пациентов (до 30 лет) и выявление новых терапевтических возможностей для снижения уровня смертности через развитие персонализированных методик комбинированной терапии.

### Выводы

В России, несмотря на низкие показатели кумулятивного риска заболеваемости меланомой, отмечается высокий уровень смертности по сравнению с мировой статистикой, что свидетельствует о необходимости повышения уровня сознательной заинтересованности среди населения и онкологической настороженности среди врачей.

В условиях пандемии COVID-19 в мире сложилась ситуация, ограничивающая проведение массового скрининга среди населения и затрудняющая работу онкослужбы, увеличилась потребность внедрения телемедицинских технологий для обеспечения высокого уровня активного выявления меланомы кожи.

На данный момент активно изучается взаимосвязь мутационной нагрузки опухоли с её гистологическим вариантом, характером роста, распространённостью в популяции, ответом на терапию и течением злокачественного процесса в целом. Дальнейшее изучение особенностей генома, эпигенома, метаболома меланомы является перспективным направлением для поиска новых мишеней, расширения возможностей индивидуализированной таргетной терапии и повышения выживаемости пациентов.

### Конфликты интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Участие авторов

Бахарева Ю.О. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Тараканова В.О. — сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Рубаняк М.Ю. — сбор данных или анализ и интерпретацию данных;

Каменских Е.М. — подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

### ЛИТЕРАТУРА

- Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;170:236–255. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.008.
- Arnold M, Singh D, Laversanne M et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495–503. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0160.
- Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer* [Internet]. 2013;132(2):385–400 [Accessed Aug 18, 2022]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.27616>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- Gutierrez-Gonzalez E, Lopez-Abente G, Aragonés N, et al. Trends in mortality from cutaneous malignant melanoma in Spain (1982–2016): sex-specific age-cohort-period effects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):1522–1528. doi:10.1111/jdv.15565.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–330. doi:10.1056/NEJMoa1412082.
- Watts CG, McLoughlin K, Goumas C, et al. Association between melanoma detected during routine skin checks and mortality. *JAMA Dermatol*. 2021;157(12):1–12. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3884.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022:239 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of

- the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022 (In Russ.)). Available from: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
9. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – Часть 1. Вопросы онкологии. 2020;66(6):630-637 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma (C43). Population study – part I. Voprosy Oncologii. 2020;66(6):630-37 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.
  10. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (С43). Популяционное исследование – Часть 2. Вопросы онкологии. 2020;66(6):638-644 [Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma (C43). Population study – part 2. Voprosy Oncologii. 2020;66(6):638-44 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644.
  11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022 (In Russ.)]. Available from: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoo-brazovaniya-v-rossii-v-2021-g\\_zabolevaemost-i-smertnost.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoo-brazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf).
  12. Alkatout I, Biebl M, Momenimovahed Z, et al. Has COVID-19 affected cancer screening programs? A systematic review. *Front Oncol.* 2021;11:675038. doi:10.3389/fonc.2021.675038.
  13. Conforti C, Lallas A, Argenziano G, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on dermatology practice worldwide: Results of a survey promoted by the international dermoscopy society (IDS). *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(1):e2021153. doi:10.5826/dpc.1101a153.
  14. Villani A, Fabbrocini G, Costa C, et al. Melanoma screening days during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: Strategies to adopt. *dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(4):525–527. doi:10.1007/s13555-020-00402-x.
  15. Andrew TW, Alrawi M, Lovat P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):145–146. doi:10.1111/ced.14411.
  16. Asai Y, Nguyen P, Hanna TP. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248492. doi:10.1371/journal.pone.0248492.
  17. van Not OJ, van Breeschoten J, van den Eertwegh AJM, et al. The unfavorable effects of COVID-19 on dutch advanced melanoma care. *Int J Cancer.* 2022;150(5):816–824. doi:<https://doi.org/10.1002/ijc.33833>.
  18. Longo C, Pampena R, Fossati B, et al. Melanoma diagnosis at the time of COVID-19. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):e29–e30. doi:10.1111/ijd.15143.
  19. Veronese F, Branciforti F, Zavattaro E, et al. The role in teledermoscopy of an inexpensive and easy-to-use smartphone device for the classification of three types of skin lesions using convolutional neural networks. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):451. doi:10.3390/diagnostics11030451.
  20. Chuchu N, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Teledermatology for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD013193. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013193>.
  21. Li Z, Koban KC, Schenck TL, et al. Artificial intelligence in dermatology image analysis: Current developments and future trends. *J Clin Med.* 2022;11(22):6826. doi:10.3390/jcm11226826.
  22. Goyal M, Knackstedt T, Yan S, et al. Artificial intelligence-based image classification methods for diagnosis of skin cancer: Challenges and opportunities. *Comput Biol Med.* 2020;127:104065. doi:10.1016/j.compbio.2020.104065.
  23. Ribero S, Glass D, Bataille V. Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):335–339. doi:10.1684/ejd.2016.2787.
  24. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175–180. doi:10.1038/nature22071.
  25. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(3):300–321. doi:10.23736/S2784-8671.21.06958-3.
  26. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: Detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(4):500–522. doi:<https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>.
  27. Matas Nadal C, Malvehy J, Ferrer JR, et al. Increasing incidence of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in Catalonia. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):577–581. doi:10.1111/ijd.14334.
  28. Teramoto Y, Keim U, Gesierich A, et al. Acral lentiginous melanoma: a skin cancer with unfavourable prognostic features. A study of the German central malignant melanoma registry (CMMR) in 2050 patients. *British Journal of Dermatology.* 2018;178(2):443–451. doi:10.1111/bjd.15803.
  29. Timar J, Ladanyi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(10):5384. doi:10.3390/ijms23105384.
  30. Shoushtari AN, Chatila WK, Arora A, et al. Therapeutic implications of detecting MAPK-activating alterations in cutaneous and unknown primary melanomas. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2226–2235. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4189.
  31. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии.* 2014;3:65–72 [Frank GA, Zavalishina LE, Kekeyeva TV, et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Arkh Patol.* 2014;3:65–72 (In Russ.)]. Available from: <https://www.>

- mediasphera.ru/issues/arkhivpatologii/2014/3/1000419552014031065?sphrase\_id=194277.
32. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022;12:287–306 [Stroyakovskiy DL, Abduloeva NKh, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. Malignant tumours: RUSSCO practical guidelines. 2022; 12:287–306 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306.
  33. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–4023. doi:10.1002/cncr.26724.
  34. Meng D, Carvajal RD. KIT as an oncogenic driver in melanoma: an update on clinical development. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):315–323. doi:10.1007/s40257-018-0414-1.
  35. Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;157:348–357. doi:10.1016/j.ejca.2021.08.015.
  36. Rager T, Eckburg A, Patel M, et al. Treatment of metastatic melanoma with a combination of immunotherapies and molecularly targeted therapies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3779. doi:10.3390/cancers14153779.
  37. Zhang Y, Lan S, Wu D. Advanced acral melanoma therapies: Current status and future directions. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(10):1405–1427. doi:10.1007/s11864-022-01007-6.
  38. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):297–306. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00047.x.
  39. Chen S, Zhu B, Yin C, et al. Palmitoylation-dependent activation of MC1R prevents melanomagenesis. *Nature*. 2017;549(7672):399–403. doi:10.1038/nature23887.
  40. Ming Z, Lim SY, Rizo H. Genetic alterations in the INK4a/ARF locus: effects on melanoma development and progression. *Biomolecules*. 2020;10(10):1447. doi:10.3390/biom10101447.
  41. Kreuger IZM, Sliker RC, Groningen T van, et al. Therapeutic strategies for targeting CDKN2A loss in melanoma. *J Invest Dermatol*. 2023;143(1):18–25.e1. doi:10.1016/j.jid.2022.07.016.
  42. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab Invest*. 2017;97(2):146–157. doi:10.1038/labinvest.2016.142.
  43. Thielmann CM, Chorti E, Matull J, et al. NF1-mutated melanomas reveal distinct clinical characteristics depending on tumour origin and respond favourably to immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2021;159:113–124. doi:10.1016/j.ejca.2021.09.035.

Поступила в редакцию 10.02.2023  
 Прошла рецензирование 07.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Бахарева Юлия Олеговна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-8278>, [yul.sverdeva@yandex.ru](mailto:yul.sverdeva@yandex.ru).

Тараканова Валерия Олеговна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9472-017X>.

Рубаняк Мария Юрьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7772-2699>.

Каменских Екатерина Михайловна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>.

\*Bakhareva Yulia Olegovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-8278>, email: [yul.sverdeva@yandex.ru](mailto:yul.sverdeva@yandex.ru).

Tarakanova Valeria Olegovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9472-017X>.

Rubanyak Maria Yurievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7772-2699>.

Kamenskikh Ekaterina Mikhailovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>.



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

## Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, г. Архангельск  
<sup>2</sup>ГБУ АО «АКОД», г. Архангельск

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

## Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Arkhangelsk regional cancer registry data

<sup>1</sup>Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution of Arkhangelsk Region Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, the Russian Federation

**Цель.** Оценить прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологических подтипов при РМЖ по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР) в период 2010–2020 гг.

**Материалы и методы.** Сплошная выборка записей о больных раком молочной железы из базы данных Архангельского областного канцер-регистра совмещена с данными иммуногистохимического исследования патологоанатомической базы данных, включая уровни рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2neu и Ki67. По сочетанию последних определяли суррогатные молекулярно-биологические подтипы. Оценивали опухолеспецифическую выживаемость и общую выживаемость с помощью методов Каплана-Майера и метода life tables. Степень влияния на прогноз отдельных факторов, доступных в базе данных регистра, оценивали в регрессии Кокса.

**Результаты.** Отобрано 5 357 случаев рака молочной железы, суррогатный подтип был определен в 3 048 случаях. При люминальном А, люминальном В, люминальном В Her2neu-положительном, гормон-рецептор-негативном Her2neu-положительном и трижды негативном раке молочной железы показатели 5-летней ОСВ составили 89,9 %, 78,8 %, 79,3 %, 65,2 % и 66,7 %; 5-летней ОВ — 80,2 %, 69,0 %, 72,4 %, 61,6 % и 59,4 % соответственно,  $p < 0,0001$ . Молекулярный подтип не влиял на прогноз общей выживаемости при I стадии и на прогноз опухолеспецифической выживаемости при I-II стадиях. В многомерном анализе сохранился значимо более высокий риск смерти от рака молочной железы и от любой причины для люминального В, гормон-рецептор-негативного Her2neu-положительного и трижды негативного рака сравнительно с люминальным А подтипом.

**Выводы.** Суррогатные молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы в российской популяции ассоциированы с прогнозом выживаемости. Необходим дополнительный анализ смертности от причин, не связанных с раком молочной железы.

**Aim.** To evaluate a prognostic value of the surrogate molecular biological subtypes of breast cancer (BC) by the data of Arkhangelsk Regional Cancer Registry (ARCR) over the period 2010–2020.

**Materials and Methods.** A continuous sampling of breast cancer patient records from the AOOR database was combined with immunohistochemical (IHC) data from the pathological database, including estrogen and progesterone receptors, Her2neu, and Ki67 levels. The surrogate molecular biological subtypes were determined based on the combination of these markers. Cancer-specific survival (CSS) and overall survival (OS) were assessed using the Kaplan-Meier methods and the life table method. The prognostic value of factors available in the registry database was assessed using Cox regression.

**Results.** 5 357 cases of BC were selected, and the surrogate subtype was determined in 3048 cases. The 5-year CSS rates for luminal A (LA), luminal B (LB), luminal B Her2neu-positive (LBHer2neu+), hormone receptor-negative Her2neu-positive (HR-Her2neu+), and triple-negative (TN) BC were 89.9 %, 78.8 %, 79.3 %, 65.2 %, and 66.7 %, respectively; 5-year OS rates were 80.2 %, 69.0 %, 72.4 %, 61.6 %, and 59.4 %, respectively, ( $p < 0.0001$ ). Molecular subtype did not affect the prognosis of OS at stage I and the prognosis of CSS at stages I-II. In multivariate analysis, there was a significantly higher risk of death from BC and from any cause for LB, HR-Her2neu+ and TNBC compared to the LA subtype.

**Conclusion.** Surrogate molecular biological subtypes of BC in the Russian population are associated with survival prognosis. Further analysis of non-breast cancer-related mortality is needed.



**Ключевые слова:** рак молочной железы; суррогатные молекулярно-биологические подтипы; выживаемость; факторы прогноза; популяционный канцер-регистр

**Для цитирования:** Агаева А.В., Громов Д.Д., Чемакина О.В., Светлакова А.В., Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Богданов Д.В., Вальков М.Ю. Влияние суррогатных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы на выживаемость: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского областного регистра рака. Вопросы онкологии. 2023;69(4):639-647. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647

**Keywords:** breast cancer; surrogate molecular biological subtypes; survival; prognostic factors; population cancer registry

**For citation:** Agaeva AV, Gromov DD, Chemakina OV, Svetlakova AV, Valkova LE, Dyachenko AA, Bogdanov DV, Valkov MYu. Impact of surrogate molecular biological subtype on breast cancer survival: in-depth epidemiological analysis based on the Archangelsk regional cancer registry data. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):639-647. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-639-647

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) гетерогенен по своему биологическому строению [1]. На 12-й Международной конференции по терапии РМЖ в Санкт-Галлене (2011) экспертная группа приняла подход к классификации, основанный на биологических подтипах этого заболевания, поддержав клинико-патологическое определение рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), Her2neu и Ki-67 как полезное для принятия клинических решений. Было заключено, что, поскольку рутинное генетическое профилирование в клинике еще недоступно, иммуногистохимическое (ИГХ) типирование остается действенным методом для оценки риска рецидива и оценки вероятного эффекта специфической терапии [2].

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику мультигенных панелей, ИГХ остается базисом в определении молекулярного подтипа РМЖ и в настоящее время [3]. РМЖ классифицируется как ER- и/или PR-положительный и Her2neu-отрицательный (далее ER-положительный), Her2-положительный или трижды негативный (TN) РМЖ. Примерно половина Her2-положительных опухолей также являются ER-положительными. Эта классификация определяет характер системного лечения. Почти все ER-положительные опухоли являются кандидатами на адъювантную эндокринную терапию. Для большинства TN РМЖ требуется адъювантная химиотерапия, а для большинства Her2neu+ видов рака требуется анти-HER2-терапия в сочетании с химиотерапией [4].

Прогностическое значение ряда из этих параметров противоречиво. Так при низком значении ER (1–9 %) большинство опухолей показывают молекулярно-биологические признаки TN РМЖ [5] и в больших ретроспективных исследованиях демонстрируют менее благоприятный прогноз [6], но эпидемиологические анализы, оценивающие исходы в зависимости от этого признака отсутствуют. В то же время существуют веские свидетельства из эпидемиологических анализов о значительных различиях в показателях выживаемости: с более благоприятным прогнозом связано наличие ER и PR в опухоли. В то же время, Her2neu+ и TN подтипы ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [7].

В России популяционных анализов выживаемости при РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов ранее не проводилось, поскольку регистры рака существуют только несколько десятилетий, а сведения о ИГХ-профиле не собираются регистрами по настоящее время. Подобный анализ возможен только при совмещении базы данных регистра с госпитальной базой данных и/или базой данных патогистологической лаборатории. Архангельский областной карцер-регистр (АОКР) неоднократно проходил международные аудиты качества [8, 9], а Архангельская область (АО) имеет уницентрическую систему оказания онкологической помощи, что делает возможным подобный анализ.

Цель — установить и количественно оценить прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологических подтипов при РМЖ по данным сплошной когорты больных, зарегистрированных и прослеженных в АОКР в 2010–2020 гг.

## Материалы и методы

Характеристика наблюдений. Сведения о выборке из АОКР подробно представлены в [10]. Данные были деперсонализированы, учет событий велся по уникальному идентификационному номеру пациента в регистре. Сплошная выборка всех случаев инвазивного РМЖ за 2010–2020 гг. в АОКР была совмещена с патологоанатомической базой данных, были внесены все доступные результаты ИГХ.

Уровни экспрессии ER, PR, Her2neu и Ki-67 в АКОД определяются с помощью ИГХ метода с 2010 г. Уровни ER, PR и Ki-67 в ядрах опухолевых клеток после рутинного гистологического исследования биопсийного или операционного материала на участках инвазивного рака, согласно рекомендациям St. Gallen [2], оценивали в процентах. Уровень мембранной экспрессии Her2neu по ИГХ выражали в баллах [2]. При неопределенном значении Her2neu++ в качестве дополнительного метода исследования используется методика гибридизации *in situ*. В основе этого метода лежит принцип специфического (комплиментарного) взаимодействия меченного зонда с нуклеиновой кислотой-мишенью, позволяющий выявить амплификацию гена [11].

В соответствии с полученными данными ИГХ, каждому случаю был присвоен суррогатный молекулярно-биологический подтип в соответствии с рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ, 2021 г.) [11]:

- люминальный А (LA) — ER-положительный, PR-положительный, Her2neu-отрицательный, низкое значение Ki-67;
- люминальный В (LB) (ER-положительный, любые значения PR, Her2neu-отрицательный, высокий Ki-67);
- люминальный В Her2neu-положительный (LBHer2neu+) — ER-положительный, любые значения PR, Her2neu-положительный, любой Ki67;

– Her2neu-положительный (Her2neu+) — отрицательные значения гормональных рецепторов и положительный Her2neu;

– трижды негативный (TN) — ER-, PR-, Her2neu-отрицательные, при любом Ki67.

В отличие от критериев Sankt-Gallen [2], мы использовали 10 % в качестве порогового положительного значения уровня экспрессии антител к ER. Уровень Ki-67 30 % и выше учитывался как высокий.

Помимо переменных, кодирующих данные ИГХ, в базу данных входили следующие переменные: возраст (с разбивкой на возрастные подгруппы до 40 лет, 40–49, 50–59, 60–79 и 80+ лет), место проживания (город/село), точные дата установления диагноза и дата смерти, код классификации по МКБ 10 пересмотра, стадия заболевания в соответствии с классификацией TNM UICC 8 издания, морфологический тип РМЖ в соответствии с ICDO 3.1 кодом.

**Методы анализа.** В качестве метода оценки были выбраны: 1) общая выживаемость (ОВ) — измерение, в качестве события принимающее смерть больного от любой причины и 2) опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ), характеризующая промежуток времени между датой установления диагноза и датой смерти от РМЖ, либо осложнений, связанных с его лечением. Живых пациентов и пациентов, выбывших из-под наблюдения, цензурировали по дате выгрузки верифицированной базы данных минус 2 месяца (01 октября 2022 г.) и по дате последней явки соответственно. Временной лаг для оценки статуса больных использовали для обеспечения надежности сведений о смерти больных, учитывая то, что база данных регистра рака обновляется ежемесячно.

Выживаемость оценивали с помощью методов Каплана-Майера и метода life tables, различия между отдельными популяционными подгруппами оценивали с помощью лог-рангового метода [12]. Коррекцию на доступные в базе данных АОКР факторы проводили с помощью многофакторной регрессии Кокса с последовательным вводом в модель кодирующих их переменных [13]. Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проанализировано 5 357 случаев, зарегистрированных с 2010 по 2020 гг. Согласно правилам Международного агентства по изучению рака (МАИР), из анализа исключено 97 случаев РМЖ, зарегистрированных посмертно. Из 5 260 записей в итоговой выборке молекулярно-биологический подтип опухоли был определен в 3 048 случаях. Одно, трех-, пяти- и десятилетняя ОВ в общей популяции составила 90,8 % (95 % ДИ 90,1–91,5 %), 77,7 % (95 % ДИ 76,6–78,8 %), 68,6 % (95 % ДИ 67,2–69,9 %), 53,4 % (95 % ДИ 51,5–55,3 %); ОСВ 93,4 % (95 % ДИ 92,7–94,1 %), 83,6 % (95 % ДИ 82,5–84,6 %), 77,5 % (95 % ДИ 76,3–78,7 %), 68,8 % (95 % ДИ 67,0–70,5 %) соответственно.

**Таблица 1. Опухолеспецифическая и общая выживаемость при РМЖ в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа. Данные АОКР, 2010–2020 гг.**

**Table 1. Overall and cancer-specific breast cancer survival by surrogate molecular biological subtype. ARCR data, 2010–2020**

Суррогатный молекулярно-биологический подтип Surrogate molecular biological subtype	№	5-летняя ОСВ, %, (95 % ДИ) 5-year CSS, % (95 % CI)	5-летняя ОВ, % (95 % ДИ) 5-year OS, % (95 % CI)
Люминальный А Luminal A	1144	89,9 (87,7–91,6)	80,2 (77,5–82,6)
Люминальный В Luminal B	769	78,8 (75,12–82,1)	69,0 (65,0–72,7)
Люминальный В Her2neu-положительный Luminal B Her2neu positive	340	79,3 (74,0–83,6)	72,4 (66,9–77,2)
Her2neu положительный Her2neu positive	268	65,2 (58,6–71,0)	61,6 (55,1–67,5)
Трижды негативный Triple negative	527	66,7 (62,1–70,8)	59,4 (54,8–63,7)
Неизвестный подтип No data	2309	74,5 (72,5–76,3)	64,8 (62,7–66,8)

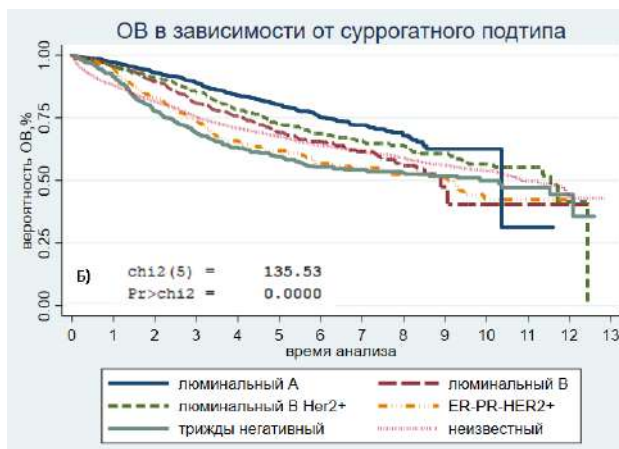
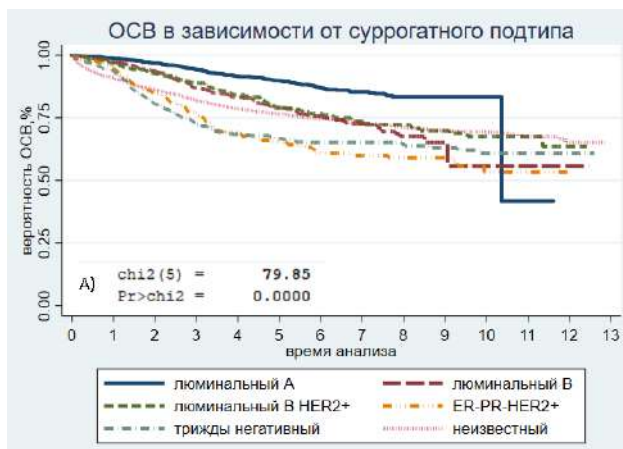


Рис. 1. Показатели А) опухолеспецифической и Б) общей выживаемости в зависимости от суррогатного молекулярно-биологического подтипа РМЖ по данным АОКР 2010–2020 гг. Расчеты по Kaplan-Meier. Значимость различий между подгруппами оценена по log-rank  
Figure 1. A Kaplan-Meier trends of A) cancer-specific and B) overall breast cancer survival depending on the surrogate molecular biological subtype. ARCR data, 2010–2020. The differences of the estimates between the subgroups are assessed by log-rank

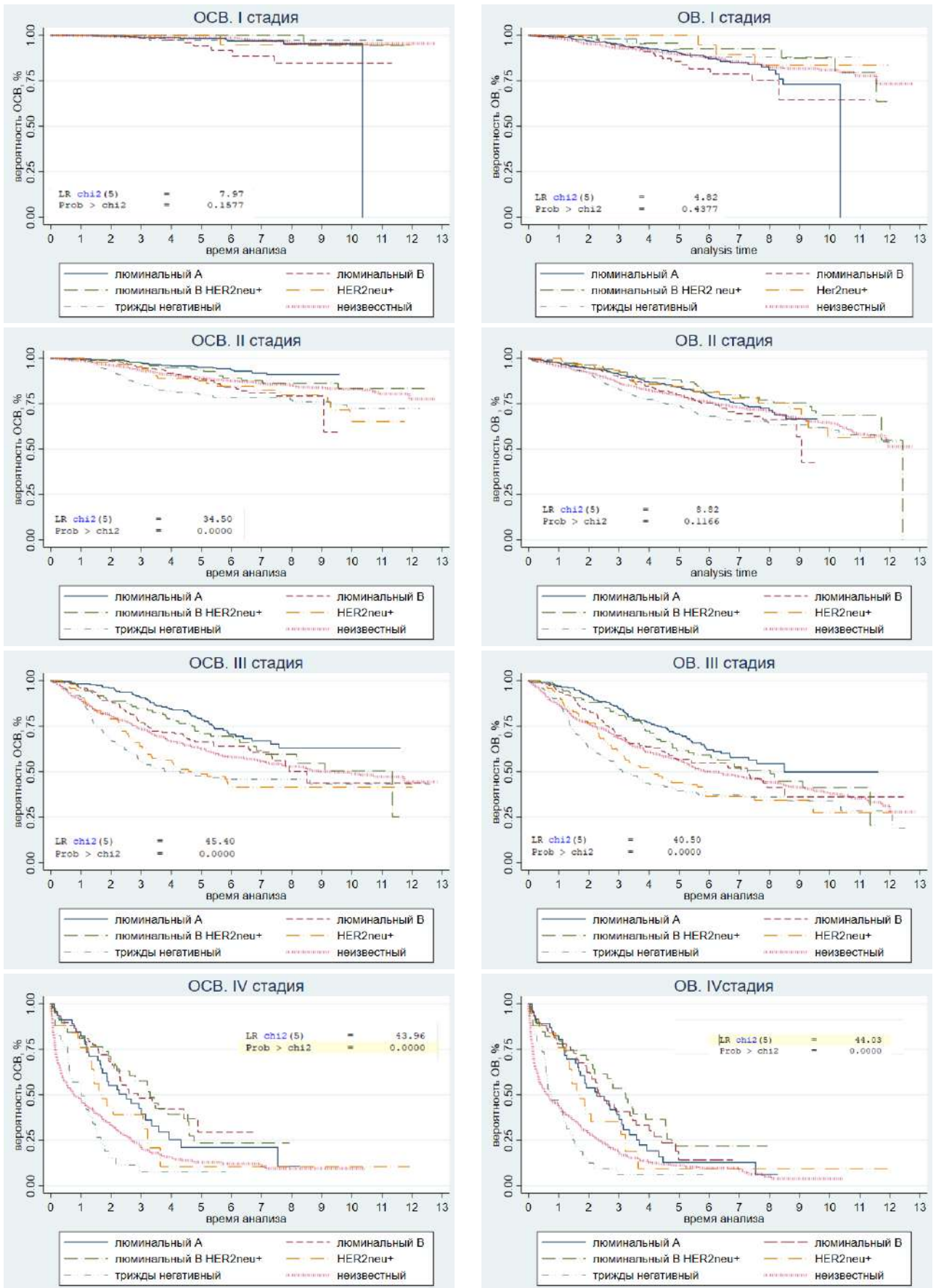


Рис. 2. Показатели опухолеспецифической и общей выживаемости при различных суррогатных молекулярно-биологических подтипах РМЖ в зависимости от стадии по данным АОКР 2010–2020 гг. Расчеты по Kaplan-Meier. Значимость различий между подгруппами оценена по log-rank  
 Figure 2. A Kaplan-Meier estimations of overall and cancer-specific breast cancer survival depending on the surrogate molecular biological subtype by stage. ARCR data, 2010–2020. The differences of the estimates between the subgroups are assessed by log-rank



Выживаемость больных РМЖ в зависимости от учитываемых молекулярно-биологических подтипов, как фактора прогноза, представлена в табл. 1. и на рис. 1.

Суррогатные молекулярно-биологические подтипы РМЖ были ассоциированы с прогнозом выживаемости. Максимальные значения пятилетней ОВ и ОСВ наблюдали при LA РМЖ: 80,2 % (95 % ДИ 77,5–82,6) и 89,9 % (95 % ДИ 87,7–91,6) соответственно. LB РМЖ был ассоциирован с наименее благоприятным прогнозом как ОСВ, так и ОВ среди гормонрецептор-положительных подтипов. Общая выживаемость составляла 59–62 %, а ОСВ — 65–67 % при Her2neu+ и TN РМЖ. Неизвестный молекулярно-биологический подтип был ассоциирован с низким уровнем ОВ (64,8 %, 95 % ДИ (62,7–66,8 %)) и ОСВ (74,5 %, 95 % ДИ (72,5–76,3 %)), различия статистически значимы,  $p < 0,0001$ .

На рис. 2 представлены показатели ОСВ и ОВ при суррогатных молекулярно-биологических подтипах с разбивкой по стадии РМЖ.

Суррогатный подтип РМЖ оказывает значимое влияние на прогноз ОВ при распространенных стадиях, на прогноз ОСВ — при 2–4 стадиях РМЖ. При этом различия ОСВ были больше статистической силы сравнительно с

такowymi в ОВ при каждой из стадий. При I стадии ни один из суррогатных подтипов не был связан с преимуществом в выживаемости: 5-летняя ОСВ варьировала от 94,3 % при LB раке до 100 % LBHer2neu+ и HR–Her2neu+ раке, 5-летняя ОВ — от 85,4 % при LB до 100 % при гормонрецептор-положительном Her2neu+ раке.

При II стадии РМЖ показатели 5-летней ОСВ были наиболее высокими при LA подтипе (95,1 %, 95 % ДИ 92,5–96,8 %), минимальными — при TN раке (80,1 %, 95 % ДИ 74,3–84,7 %); однако показатели 5-летней ОВ существенно не отличались друг от друга, варьируя от 87,9 % при LBHer2neu+ до 73,6 % при TN РМЖ. При III стадии РМЖ показатели 5-летней ОСВ и ОВ были максимальными при LA подтипе (79,3 % и 70,6 %), минимальными — при TN подтипе 47,7 % и 39,7 % соответственно.

При IV стадии РМЖ наиболее высокие показатели 5-летней опухолеспецифической и общей выживаемости отмечены при люминальных подтипах: они варьировали в пределах 19,8–31,6 % и 11,4–23,3 % соответственно, различия между ними статистически незначимы. HR–Her2neu+ и TN подтипы предопределяли низкую ОСВ (12,2 % и 7,4 %) и ОВ (11,3 и 6,2 %),  $p < 0,0001$ .

**Таблица 2. Однофакторный и многофакторный анализ общей и опухолеспецифической выживаемости больных РМЖ (регрессия Кокса). Данные АОКР 2010–2020 гг.**  
**Table 2. Univariate and multivariate analysis of overall and cancer-specific survival in breast cancer (Cox regression). ARCR data, 2010–2020**

Суррогатный молекулярно-биологический подтип Surrogate molecular biological subtype	Отношение рисков, ОР (95 % ДИ) Hazard ratio, HR (95 % CI)		
	Однофакторный анализ Univariate analysis	Поправка на стадию Correction for the stage	Многофакторный анализ* Multivariate analysis
<b>Опухолеспецифическая выживаемость</b> Cancer-specific survival			
Люминальный А Luminal A	1,0 (референтная) 1.0 (reference)		
Люминальный В Luminal B	<b>2,00 (1,57–2,54)</b>	<b>1,42 (1,12–1,80)</b>	<b>1,54 (1,21–1,96)</b>
Люминальный В Her2neu положительный Luminal B Her2neu positive	<b>2,02 (1,53–2,69)</b>	1,15 (0,86–1,52)	1,10 (0,88–1,58)
Her2neu положительный Her2neu positive	<b>3,49 (2,67–4,56)</b>	<b>2,16 (1,65–2,83)</b>	<b>2,09 (1,58–2,76)</b>
Трижды негативный Triple negative	<b>3,28 (2,60–4,14)</b>	<b>2,75 (2,17–3,47)</b>	<b>2,72 (2,14–3,44)</b>
Неизвестный подтип No data	<b>2,34 (1,92–2,84)</b>	<b>1,86 (1,53–2,27)</b>	<b>1,39 (1,12–1,73)</b>
<b>Общая выживаемость</b> Overall survival			
Люминальный А Luminal A	1,0 (референтная) 1.0 (reference)		
Люминальный В Luminal B	<b>1,47(1,23–1,76)</b>	1,15 (0,96–1,38)	<b>1,57 (1,31–1,88)</b>
Люминальный В Her2neu положительный Luminal B Her2neu positive	<b>1,33 (1,07–1,67)</b>	0,89 (0,71–1,11)	1,23 (0,97–1,54)
Her2neu положительный Her2neu positive	<b>1,95 (1,56–2,43)</b>	<b>1,37 (1,10–1,71)</b>	<b>1,75 (1,39–2,19)</b>
Трижды негативный Triple negative	<b>2,02 (1,69–2,42)</b>	<b>1,78 (1,49–2,13)</b>	<b>2,10 (1,75–2,52)</b>
Неизвестный подтип No data	<b>1,65 (1,43–1,89)</b>	<b>1,38 (1,20–1,59)</b>	<b>1,21 (1,04–1,41)</b>

\*поправка на пол, возраст, место проживания, морфологию, стадию, метод лечения, временной период. Полу жирным текстом выделены статистически значимые различия

\*correction for sex, age, place of residence, morphology, stage, method of treatment, time period. Statistically significant differences are highlighted in bold



Отношения рисков смерти при различных суррогатных подтипах и влияние на них других доступных в регистре переменных в однофакторном и многофакторном регрессионном анализе общей и опухолеспецифической выживаемости представлены в табл. 2.

Исходный риск смерти от любой причины и РМЖ при LB (Her2neu+ и Her2neu-), HR-Her2neu+ и TN суррогатных вариантах в однофакторной регрессии был значимо выше сравнительно с наиболее благоприятным, LA вариантом. Поправка на стадию привела к исчезновению различий в прогнозе ОБ для LB (Her2neu+ и Her2neu-) и сделала незначимыми различия отношения рисков ОСВ для LBHer2neu+ рака сравнительно с LA.

В многомерной регрессии ОБ и ОСВ прогноз был одинаковым для LA и LBHer2neu+ РМЖ. После поправки на все доступные факторы риск смерти от любой причины (ОБ) сравнительно с LA подтипом был значимо выше на 29 %, 54 %, 98 % и 16 % при LB, Her2neu+, TN и неизвестном подтипах соответственно. Риск смерти от РМЖ (ОСВ) при указанных молекулярно-биологических вариантах был выше в 1,5–2,7 раз.

### Обсуждение

В этой статье мы представили результаты углубленного эпидемиологического анализа выживаемости при различных суррогатных молекулярно-биологических подтипах РМЖ на основе совмещения данных популяционного канцер-регистра и базы данных патоморфологической лаборатории г. Архангельска. Такой анализ, по нашим сведениям, проведен впервые в России. На репрезентативной российской популяции, включавшей 5 260 наблюдений РМЖ в период с 2010 по 2020 гг., мы в целом подтвердили закономерности, выявленные в клинических и эпидемиологических анализах на других популяциях.

Установлено, что прогноз ОБ и ОСВ наиболее благоприятен при люминальных, особенно LA подтипе РМЖ, что согласуется с результатами других анализов [14, 15, 16, 17, 18]. Показательно, что наличие гиперэкспрессии Her2neu, по данным ИГХ, давало преимущество в ОБ и ОСВ при гормонрецептор-положительных формах РМЖ сравнительно с LB подтипом, особенно после коррекции на другие доступные в базе данных ракового регистра факторы. То есть преимущество в выживаемости у больных LA подтипом РМЖ сравнительно с другими люминальными подтипами связано, главным образом, с меньшей его исходной распространенностью по стадии.

При LBHer2neu+ РМЖ современное лечение, включающее таргетирование обеих мише-

ней, приводит к улучшению прогноза. Так по данным эпидемиологического исследования van Uden и соавт., при метастатическом воспалительном РМЖ с наиболее благоприятным прогнозом был связан LBHer2neu+ РМЖ [19]. Другие анализы также подтверждают эту закономерность [20, 21, 22, 23].

В то же время поправка на все доступные факторы оставила значимым неблагоприятный прогноз при HR-Her2neu+ и TN РМЖ. TN РМЖ в целом нечувствителен к гормонотерапии и таргетной терапии, характеризуется более высокой частотой рецидивов, высоким риском и частотой метастазирования [24]. Выбор лечения при метастатическом TN РМЖ ограничен химиотерапией и, с недавнего времени, иммунотерапией [11].

Прогноз пятилетней выживаемости в нашем исследовании не определялся суррогатным подтипом РМЖ при ранних стадиях. Учитывая то, что РМЖ является хроническим и в большинстве случаев медленно прогрессирующим заболеванием, пятилетнего периода наблюдения могло не хватить для подтверждения различий в биологическом поведении отдельных опухолей. В ряде анализов, включавших большее число наблюдений, было обнаружено преимущество в выживаемости при гормонрецептор-положительных подтипах [25]. Как и другие исследователи [26, 27], мы также не смогли выявить преимущества в выживаемости LA подтипа РМЖ по сравнению с другими подтипами при IV стадии.

Важным результатом анализа является снижение и даже исчезновение различий в выживаемости между отдельными суррогатными подтипами РМЖ при оценке ОБ. Последняя включает также смерти от других причин. В 2020 г. таким дополнительным фактором была пандемия COVID-19, приведшая к снижению числа вновь выявленных случаев [28] и умеренному снижению показателей однолетней выживаемости [10].

Возможно и другое объяснение выявленному факту. Больные злокачественными новообразованиями (ЗНО), и больные РМЖ в частности, имеют более высокий риск смерти от других причин, в первую очередь, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по сравнению с популяцией без рака сравнимого возраста. По данным клинических исследований, при РМЖ высокий риск смерти от ССЗ был зарегистрирован среди получавших лучевую терапию на левую часть грудной стенки [29], и после применения антрациклинов и трастузумаба [30]. В эпидемиологических исследованиях К.М. Sturgeon и соавт. и А. Agha и соавт. [31, 32, 33] было показано, что риск смерти от ССЗ у больных РМЖ в 2-6 раз превышает таковой у женщин сравнимого возраста в общей популяции. Ранее в исследовании Л.Е. Вальковой и соавт. было показано, что

риск среди погибших больных РМЖ не менее 40 % умерли от причин, не связанных с РМЖ [34]. Предметом нашего последующего анализа будет детальное изучение причин неонкологической смертности российской популяции больных РМЖ и оценка стандартизованных по возрасту отношений смертности по классам заболеваний. Этот анализ позволит выявить наиболее уязвимые подгруппы больных РМЖ и предложить меры своевременной диагностики и лечения этих заболеваний, что, в свою очередь, может привести к повышению ОВ.

Достоинством нашего анализа мы считаем то, что мы впервые в России совместили базу данных канцер-регистра с данными ИГХ более 3000 больных РМЖ, что позволило провести анализ выживаемости при суррогатных подтипах РМЖ с высокой статистической мощностью, недоступной в клинических исследованиях.

Хотя панель экспертов в Санкт-Галлене признала превосходную точность и воспроизводимость молекулярных анализов мультигенной экспрессии [35], эти анализы и тогда и в настоящее время доступны не всем пациентам. Поэтому на протяжении долгих лет во многих центрах мира и России используются основанные на данных иммуногистохимического анализа суррогатные определения. Несмотря на значительные усилия по совершенствованию определения суррогатных подтипов, они по-прежнему остаются неоптимальными. В исследовании Prat и соавт. [21] при сопоставлении данных ИГХ с сигнатурой PAM-50 [36] уровень несоответствия был 37,8 %, 48,9 %, 53,8 %, 33,9 % и 13,9 % для иммуногистохимически определенных LA, LB, LB Her2neu+, HR-Her2neu+ и TN РМЖ соответственно. Эти результаты ясно указывают на то, что эти два метода определения внутренней биологии не следует считать одинаковыми. Использование данных ИГХ для определения подтипа РМЖ, таким образом, является ограничением нашего исследования.

Необходимо отметить, что наше исследование не включало важные сведения, такие как информация о деталях лечения, а также о сопутствующих важных заболеваниях и состояниях, которые могли повлиять на исход заболевания. В дальнейшем мы планируем углубленный эпидемиологический анализ выживаемости с учетом данных о конкретных видах лучевой, гормональной, химио- и иммунотерапии.

### Заключение

В углубленном эпидемиологическом исследовании на российской популяции, включавшей 5 357 случаев РМЖ, оценено прогностическое значение суррогатных молекулярно-биологи-

ческих маркеров. Наиболее высокие показатели выживаемости зарегистрированы при LA и LBHer2neu+ подтипах, наиболее низкие — при HR-Her2neu+ и TN вариантах. Различия в прогнозе между суррогатными подтипами наиболее выражены при распространенных стадиях РМЖ. В дальнейшем требуется продолжение углубленного анализа с детальными сведениями о лечении, а также анализ смертности от причин, не связанных с раком.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Этика

Тема научной работы была одобрена на заседании Комитета по этике СГМУ № 07/11-20 от 25.11.2020 г.

### Финансирование

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

### Участие авторов

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

Громов Д.Д. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Чемакина О.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Светлакова А.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Валькова Л.Е. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Дяченко А.А. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Богданов Д.В. — статистическая обработка, критический пересмотр и правка черновика рукописи;

Вальков М.Ю. — разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2.
2. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. breast care (Basel). 2011;6(2):136-141. doi:10.1159/000328054.

3. Burstein HJ, 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. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-1235. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.023.
4. Fisusi FA, Akala EO. Drug combinations in breast cancer therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):3-23. doi:10.2174/2211738507666190122111224.
5. Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):729-34. doi:10.1200/JCO.2011.36.2574.
6. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3846-52. doi:10.1200/JCO.2007.11.9453.
7. McCarthy AM, Friebel-Klingner T, Ehsan S, et al. Relationship of established risk factors with breast cancer subtypes. *Cancer Med.* 2021;10(18):6456-6467. doi:10.1002/cam4.4158.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
9. Barchuk A, Tursun-Zade R, Belayev A, et al. Comparability and validity of cancer registry data in the northwest of Russia. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1264-1271. doi:10.1080/0284186X.2021.1967443.
10. Агаева А.В., Светлакова А.В., Громов Д.Д. и др. Популяционные факторы прогноза выживаемости при раке молочной железы: анализ по данным Архангельского областного канцер-регистра за 2000–2020 гг. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):00–00 [Agaeva AV, Svetlakova AV, Gromov DD, et al. Population prognostic factors for breast cancer survival: Analysis based on the Arkhangelsk Regional Cancer Registry 2000-2020. Tumors of female reproductive system. 2023;19(1):00–00 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2023-18-1-00-00.
11. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика. *Практическая медицина.* 2014;214 [Frank GA, Zavalishina LE, Pozharisky K.M. Breast cancer. Morphological diagnosis and genetics. *Practical Medicine.* 2014;214 (In Russ.)].
12. Апанасевич В.И., Артамонова Е.В., Ашрафян Л.А. и др. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2022. Москва: Издательский дом «АБВ-пресс». 2022:205 [Apanasevich VI, Artamonova EV, Ashrafyan LA, et al. Gold Standard of Prevention, Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Cancer Patients 2022. Moscow: ABV-press Publishing House. 2022:205 (In Russ.)].
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assoc.* 1958;53(282):457–81. doi:10.1080/01621459.1958.1051452.
14. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B.* 1972;34(2):187–220. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2985181>.
15. Shah A, Haider G, Abro N, et al. Correlation between age and hormone receptor status in women with breast cancer. *Cureus.* 2022;14(1):e21652. doi:10.7759/cureus.21652.
16. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-5. doi:10.1016/j.breast.2016.07.016.
17. Ehinger A, Malmström P, Bendahl PO, et al. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta Oncol.* 2017;56(1):68-74. doi:10.1080/0284186X.2016.1237778.
18. Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018;67:63-70. doi:10.1016/j.ctrv.2018.04.015.
19. Nelson DR, Brown J, Morikawa A, et al. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One.* 2022;17(2):e0264637. doi:10.1371/journal.pone.0264637.
20. van Uden DJP, van Maaren MC, Strobbe LJA, et al. Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):113. doi:10.1186/s13058-019-1201-5.
21. Prat A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S26-35. doi:10.1016/j.breast.2015.07.008.
22. Marczyk VR, Rosa DD, Maia AL, et al. Overall survival for HER2-positive breast cancer patients in the HER2-targeted era: Evidence from a population-based study. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(5):418-423. doi:10.1016/j.clbc.2022.03.004.
23. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: Improving patient selection for treatment. *Cancer Discov.* 2019;9(2):176-198. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1177.
24. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, et al. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619-626. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0627.
25. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 2019;144(6):1251-1261. doi:10.1002/ijc.31950.
26. Kast K, Link T, Friedrich K, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):621-9. doi:10.1007/s10549-015-3341-3.
27. Gluz O, Graeser M. Molecular profiling in early ER+ breast cancer to aid systemic therapy decisions. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(5):491–500. doi:10.1007/s11912-023-01377-6.
28. Валькова Л.Е., Дяченко А.А., Мерабишвили В.М. и др. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости злокачественными опухолями, подлежа-

- щимами скринингу в рамках диспансеризации (популяционное исследование) Сибирский онкологический журнал. 2022;21(6):7-16 [Valkova LE, Dyachenko AA, Merabishvili VM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer incidence in patients undergoing cancer screening during annual health checkup (population-based study). Siberian journal of oncology [Internet]. 2022;21(6):7-16 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2022-21-6-7-16.
29. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98. doi:10.1056/NEJMoa1209825.
30. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293-305. doi:10.1093/jnci/djs317.
31. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. Long-term risk of death from heart disease among breast cancer patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:784409. doi:10.3389/fcvm.2022.784409.
32. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-3897. doi:10.1093/eurheartj/ehz766.
33. Agha A, Wang X, Wang M, et al. Long-term risk of death from heart disease among breast cancer patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:784409. doi:10.3389/fcvm.2022.784409.
34. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., и др. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным архангельского областного канцер-регистра. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):175-182 [Valkova LE, Levit ML, Merabishvili VM, et al. Cancer mortality trends after implementation of the national programme for dispensarization of certain groups of the adult population: a population-based study from arkhangel'sk, north-western russia. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):175-82 (In Russ.)]. doi:10.17709/2409-2231-2020-7-4-14.
35. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. doi:10.1093/annonc/mdt303.
36. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7. doi:10.1200/JCO.2008.18.1370.

Поступила в редакцию 06.04.2023  
 Прошла рецензирование 16.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

### Сведения об авторах

\*Агаева Анна Викторовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>. [agaeva@onko29.ru](mailto:agaeva@onko29.ru)  
 Громов Дмитрий Дмитриевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>.  
 Чемакина Ольга Вадимовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-4542>.  
 Светлакова Анастасия Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0001-9524-4072>; РИНЦ: 1280-4967.  
 Валькова Людмила Евгеньевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>; SPIN-код: 7044-1926.  
 Дяченко Андрей Андреевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.  
 Богданов Дмитрий Васильевич  
 Вальков Михаил Юрьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.

\*Agaeva Anna Viktorovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>. [agaeva@onko29.ru](mailto:agaeva@onko29.ru)  
 Gromov Dmitry Dmitrievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-0072>.  
 Chemakina Olga Vadimovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0003-0227-4542>.  
 Svetlakova Anastasia Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0001-9524-4072>.  
 Valkova Lyudmila Evgenievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-9508>.  
 Dyachenko Andrey Andreevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-5305>.  
 Bogdanov Dmitry Vasilyevich.  
 Valkov Mikhail Yurievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-9638>.





*Л.Д. Жуйкова, Т.В. Полищук, Г.А. Кононова, О.А. Ананина, Л.В. Пикалова, С.В. Миллер*

## Влияние COVID-19 на эпидемиологию рака легкого в Томской области

НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск

*L.D. Zhuikova, T.V. Polishchuk, G.A. Kononova, O.A. Ananina, L.V. Pikalova, S.V. Miller*

## Impact of COVID-19 on Lung Cancer Epidemiology in Tomsk Region

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

**Введение.** В структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний рак легкого занимает одну из лидирующих позиций в Сибирском федеральном округе (СФО), Томской области. Изучение эпидемиологической ситуации по раку легкого актуально для обоснования и разработки профилактических мероприятий.

**Цель.** Анализ динамики заболеваемости, смертности, качественных показателей оказания медицинской помощи больным раком легкого в Томской области в 2014–2021 гг. с учетом последствий пандемии COVID-19.

**Материалы и методы.** Отчетные формы № 7, С51 Томской области за 2014–2021 гг. Расчет полученных данных осуществлялся в соответствии с методическими рекомендациями МНИОИ им. П.А. Герцена.

**Результаты.** При сравнении периодов 2018–2019 и 2020–2021 гг. наблюдается: у мужчин снижение заболеваемости (стандартизованные показатели) с 65,0 до 55,1 ‰, с убылью 15,2 % (СФО — убыль 10,0 %), снижение смертности с 49,3 до 48,7 ‰, с убылью 1,2 % (СФО — убыль 5,1 %). У женщин — снижение заболеваемости с 10,7 до 10,6 ‰, с убылью 0,9 % (СФО — убыль 1,0 %) и рост смертности с 7,0 до 7,4 ‰ с приростом 5,7 % (СФО — убыль 1,4 %). Статистически значимо выросла активная выявляемость в 2,1 раза (с 12,5 до 26,2%),  $p = 0,019$ , снизились показатели одногодичной летальности с 62,1 до 47,7 %,  $p = 0,001$ . Остальные качественные показатели онкологической помощи статистически значимо не изменились. Несмотря на выросшее количество проводимых компьютерных томографий (в 2,7 раза в период с 2018–2019 по 2020–2021 гг.) органов грудной клетки, статистически значимого повышения выявляемости и ранней диагностики рака легкого не отмечено.

**Выводы.** Приоритетной мерой по совершенствованию ранней диагностики рака лёгкого является разработка и внедрение территориального алгоритма скрининга рака лёгкого с применением низкодозной компьютерной томографии на основе внедрения стандартизации самого метода, разработки алгоритма отбора и маршрутизации пациентов.

**Ключевые слова:** рак легкого; заболеваемость; смертность; низкодозная компьютерная томография; качественные показатели; онкологическая помощь; Томская область

**Для цитирования:** Жуйкова Л.Д., Полищук Т.В., Кононова Г.А., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Миллер С.В. Влияние COVID-19 на эпидемиологию рака легкого в Томской области. Вопросы онкологии. 2023;69(4):648-655. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-648-655

**Introduction.** Lung cancer holds the leading position in the morbidity and mortality rates of cancer in the Siberian Federal District (SFD) and Tomsk Region. Studying the epidemiological evidence on lung cancer is essential for justifying and developing preventive measures.

**Aim.** To analyze the dynamics of incidence, mortality, and medical care quality indicators for lung cancer patients in Tomsk Region from 2014 to 2021, considering the effect of the COVID-19 pandemic.

**Materials and Methods.** State statistical reports form No. 7, C51 of Tomsk Region for the years 2014–2021. Data on cancer incidence were calculated using the methodological recommendations from P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute.

**Results.** When comparing the periods of 2018–2019 and 2020–2021, the following observations were made: the lung cancer incidence rate in males decreased from 65.0 to 55.1/100,000, the overall decrease being 15.2 % (SFD — 10.0 % decrease), and the mortality rate decreased from 49.3 to 48.7/100,000, the overall decrease being 1.2 % (SFD — 5.1 % decrease). The lung cancer incidence rate in females decreased from 10.7 to 10.6/100,000, the overall decrease being 0.9 % (SFD — 1.9 % decrease) and the mortality rate increased from 7.0 to 7.4/100,000 with an increase of 5.7 % (SFD — 1.4 % decrease). There was a statistically significant increase in active detection by 2.1 times (from 12.5 % to 26.2 %)  $p = 0.019$ , one-year mortality rates decreased from 62.1 to 47.7 %,  $p = 0.001$ . Detection rate of lung cancer increased from 12.5 to 26.2 %,  $p = 0.019$ . One-year mortality rate decreased from 62.1 to 47.7 %,  $p = 0.001$ . Other cancer care quality indicators did not show statistically significant changes. Despite the increased number of chest CT scans (by 2.7 times from 2018–2019 to 2020–2021), no statistically significant increase in lung cancer detection and early diagnosis was observed.

**Conclusion.** The priority measure for improving early diagnosis of lung cancer is the development and implementation of a territorial algorithm for lung cancer screening, using low-dose CT, based on the standardization of the method, as well as the development of patient selection and routing algorithms.

**Keywords:** lung cancer, incidence, mortality, low-dose computed tomography, quality indicators; cancer care, Tomsk Region

**For citation:** Zhuikova LD, Polishchuk TV, Kononova GA, Ananina OA, Pikalova LV, Miller SV. Impact of COVID-19 on Lung Cancer Epidemiology in Tomsk Region. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):648-655. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-648-655

## Введение

Рак легкого (РЛ) представляет собой одну из главных медико-социальных проблем современной онкологии [1, 2, 3]. Согласно статистике Международного агентства по изучению рака, Globocan, в 2020 г. в мире диагностировано злокачественных новообразований (ЗНО) у более чем 19 млн чел., около 10 млн — погибли от этого заболевания. Раком легкого заболело свыше 2,2 млн чел., а умерло около 1,8 млн. У мужчин РЛ лидирует с удельным весом 15,4 %, далее рак предстательной железы (15,1 %) и колоректальный рак (11,4 %). У женщин занимает 3-е ранговое место (8,8 %, что почти в 2 раза меньше, чем у мужчин) после опухолей молочной железы (25,8 %), колоректального рака (9,9 %).

В структуре онкологической смертности (оба пола) уже на протяжении многих лет РЛ является основной причиной с удельным весом (2020 г.) 18,0 %, после него колоректальный рак (9,4 %), рак печени (8,3 %), желудка (7,7 %). В мужской когорте новообразования лёгкого лидируют с удельным весом 21,6 %, в женской — 13,8 %, занимая 2-е место после опухолей молочной железы (15,6 %) [1].

В разных странах мира заболеваемость и смертность различны, что обусловлено совокупностью факторов социально-экономического и управленческого характера с учетом половозрастного состава населения, наличием тех или иных факторов риска, уровнем развития здравоохранения государства, в т. ч. доступности онкологической помощи и проводимых профилактических мероприятий [4]. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от РЛ в 2020 г. регистрировались в странах Азии (59,6 и 61,9 % соответственно), Европы (21,6 и 21,4 %) и Северной Америки (11,5 и 8,9 %), минимальные — в Океании (0,8 и 0,7 %) [5].

В России в 2021 г. на долю РЛ пришлось 9,7 % (56 328 случаев) от всех заболевших ЗНО (580 415 случаев), погибло от этой патологии 16,8 % пациентов (46 798 случаев) от всех умерших от ЗНО. В структурах заболеваемости и смертности от ЗНО в 2021 г. у мужчин рак легкого был на 1-ом месте — 16,4 и 25,0 % соответственно, у женщин на 9-ом и 5-ом местах — 4,1 и 7,3 % [6].

В Сибирском федеральном округе (СФО) в 2021 г. было выявлено 8 311 новых случаев РЛ и в структуре онкологической заболеваемости разделил 2-е и 3-е места с раком молочной железы (по 11,3 %) после колоректального рака (11,4 %). У мужчин РЛ лидировал (18,6 %), у женщин был на 6-м месте (4,8 %) после опухолей молочной железы (21,2 %), кожи (12,7 %), колоректаль-

ного рака (11,6 %) и рака тела (7,6 %) и шейки матки (5,2 %). Умерло от данной патологии 7 014 чел. и в структуре онкосмертности на оба пола и в мужской когорте РЛ занял 1-е место (19,1 и 28,1 % соответственно), в женской — 3-е (8,5 %) после колоректального рака (15,1 %) и опухолей молочной железы (14,8 %) [6].

В настоящее время РЛ по-прежнему остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от ЗНО среди населения, особенно среди мужчин. Отмечена тенденция роста заболеваемости, а, как следствие, и смертности в женской когорте, что может быть обусловлено повышением распространенности табакокурения среди последних, напряженной экологической ситуацией, увеличением числа пожилых людей с отягощенным семейным анамнезом, сопутствующими хроническими заболеваниями легких [2, 4, 5, 7]. Диагностика РЛ на ранних стадиях является актуальной проблемой современной онкологии. Организация скрининга ЗНО легких с использованием низкодозной компьютерной томографии (НДКТ), по литературным данным, является приоритетным направлением ранней диагностики, однако в России в настоящее время находится на этапе изучения его эффективности [8, 9].

Необходимо отметить, что в развитии онкологической ситуации определенной территории, помимо наличия общемировых и общероссийских тенденций, важную роль играет региональная специфика, которая включает совокупность факторов, связанных с внешней средой, социально-биологическими особенностями популяций, климато-географическими и экономическими характеристиками региона [10].

Таким образом, исследование заболеваемости и смертности от РЛ актуально для обоснования и разработки противораковых, в т. ч. профилактических мероприятий в Томской области (ТО) [11].

Цель исследования — анализ динамики заболеваемости, смертности, качественных показателей оказания медицинской помощи больным раком легкого в Томской области в 2014–2021 гг. с учетом последствий пандемии COVID-19.

## Материалы и методы

Отчетные формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» онкологических диспансеров в субъектах СФО, данные Федеральной службы государственной статистики: численность и половозрастной состав населения территорий СФО за 2014–2021 гг. Отчетные формы С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», сведения реестров ОМС по проведенным исследованиям компьютерной томографии органов грудной клетки в Томской области за 2014–2021 гг.

Расчет полученных стандартизованных, повозрастных показателей на 100 тыс. населения ( $\%_{0000}$ ), 95 % доверительных интервалов показателей, темпа прироста (убыли) в %, среднего возраста заболевших, осуществлялся при помощи методических рекомендаций МНИОИ им. П.А. Герцена [12]. Оценка изменений показателей в динамике проводилась методом регрессионного анализа. Наличие взаимосвязи и сила связи ( $r$ ) между количеством выполненных компьютерных томографий и показателями онкологической службы оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Величина корреляции Спирмена больше 0,5 (0,5–0,7 — средняя; 0,7–1,0 — сильная) при  $p < 0,05$  принималась во внимание. Статистическая значимость величин оценивалась на уровне  $p < 0,05$  [13]. Обработка данных проведена с применением программы Statistica 10.0.

### Результаты

Всего за период исследования (2014–2021 гг.) в Томской области было зарегистрировано 39 550 новых случаев ЗНО, из которых на РЛ пришлось 4 155 случаев (10,5 %).

В структуре онкологической заболеваемости на оба пола в 2021 г. РЛ находился на 4-ом месте с удельным весом 10,1 % (СФО — 11,3 % — 3-е место) после рака кожи (без меланомы — 13,1 %), молочной железы (11,3 %) и колоректального рака (11,2 %), тогда как в 2014 г. он был на 3-ем месте (9,7 %; СФО — 11,6 % — 1-е место) после рака кожи (без меланомы — 12,6 %) и молочной железы (12,3 %). У мужчин за 5 лет отмечено снижение удельного веса РЛ на 0,2 % ( $p > 0,05$ ): с 17,0 % (СФО — 19,9) до 16,8 % (СФО — 18,6). Среди женщин в 2021 г. в онкологической структуре заболеваемости патология заняла 6-е место — 4,5 % (СФО — 4,8 %), после рака молочной железы — 20,8 %, рака кожи (без меланомы) — 15,5 %, колоректального рака — 11,1 %, рака шейки — 5,9 % и тела матки — 5,8 %. По сравнению с 2014 г. (3,8 %, СФО — 4,5 %,) увеличение доли заболевших РЛ составило 0,7 % ( $p > 0,05$ ). Отмеченная тенденция снижения удельного веса рака легкого

у мужчин и роста у женщин, характерная не только для области, но и для региона Сибири в целом, была статистически не значима.

Влияние COVID-19 на показатели заболеваемости оценивались в двухлетних периодах (для нивелирования погрешностей ежегодных отчетов) до и после начала пандемии. Стандартизованный показатель заболеваемости РЛ у мужчин за исследуемый период снизился с  $55,9 \pm 2,1$  до  $55,1 \pm 2,0 \%$  с убылью 1,4 % (СФО убыль 13,0 %,  $p = 0,015$ ). У женщин показатель повысился с  $10,4 \pm 0,8$  до  $10,6 \pm 0,7 \%$  с приростом 1,9 % (СФО уровень заболеваемости первого и последнего двухлетних периодов аналогичен —  $9,9 \%$ ). При сравнении 2018–2019 и 2020–2021 гг. наблюдается снижение заболеваемости: у мужчин с 65,0 до  $55,1 \%$  ( $p < 0,05$ ), с убылью 15,2 % (в СФО убыль составила 10,0 %), у женщин — с 10,7 до  $10,6 \%$  с убылью 0,9 %, изменения статистически не значимы (СФО — убыль 1,0 %,  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Средний возраст заболевших мужчин за период исследования вырос на 0,9 лет и составил в 2021 г.  $66,0 \pm 1,7$  лет (СФО —  $66,1 \pm 0,4$ ), у женщин снизился на 0,8 лет и в 2021 г. был равен  $67,3 \pm 4,0$  года (СФО —  $67,1 \pm 1,1$ ).

За исследуемый период от РЛ по области умерло 3 435 чел., из которых 79,8 % — мужчины. В структуре смертности на оба пола и у мужчин РЛ занимал 1-е место (18,4 и 27,1 %), у женщин — 3-е (8,7 %), после колоректального рака (13,2 %) и рака молочной железы (11,0 %).

Стандартизованный показатель смертности от РЛ у мужчин за исследуемый период снизился с  $53,4 \pm 2,1$  до  $48,7 \pm 1,9 \%$  с убылью 8,8 % (СФО убыль — 14,5 %,  $p = 0,000$ ). У женщин показатель снизился с  $7,5 \pm 0,6$  до  $7,4 \pm 0,6 \%$  с убылью 1,3 % (СФО убыль — 5,3 %). Изменения по области статистически не значимы. Анализ влияния COVID-19 на показатели смертности от РЛ проводился по двух-

**Таблица 1. Стандартизованный показатель заболеваемости раком легкого у мужчин и женщин в Томской области и СФО (на 100 тыс. населения) в 2014–2021 гг.**

**Table 1. Age-standardized incidence rate of lung cancer in men and women in Tomsk region and Siberian Federal District (per 100,000 population) in 2014–2021**

Год	Мужчины		Женщины	
	ТО (ДИ)	СФО (ДИ)	ТО (ДИ)	СФО (ДИ)
2014-2015	55,9 (51,7-60,1)	63,3 (62,3-64,4)	10,4 (8,9-11,9)	9,9 (9,6-10,2)
2016-2017	60,5 (56,2-64,9)	64,3 (63,2-65,3)	11,6 (10,1-13,2)	10,4 (10,1-10,8)
2018-2019	65,0 (60,7-69,3)*	61,2 (60,2-62,2)*	10,7 (9,2-12,1)	10,0 (9,6-10,3)*
2020-2021	55,1 (51,3-59,0)*	55,1 (54,1-56,1)*	10,6 (9,2-12,1)	9,9 (9,5-10,2)*
Прирост (убыль) 2018-2019 и 2020-2021 гг., %	-15,2	-10,0	-0,9	-1,0

Примечание: 95 % ДИ (доверительный интервал), в границах которого находятся значения стандартизованного показателя заболеваемости; \*различия статистически значимы,  $p < 0,05$

Note: 95 % CI is the confidence interval for age-standardized incidence rates

\*Statistically significant differences,  $p < 0,05$

летним периодам 2018–2019 гг. и 2020–2021 гг. У мужчин стандартизованный показатель смертности снизился с 49,3 до 48,7 ‰, с убылью в 1,2 %, снижение статистически не значимо (СФО убыль — 6,1 %,  $p < 0,05$ ). У женщин наблюдался рост стандартизованного показателя смертности с 7,0 до 7,4 ‰, темп прироста составил 5,7 % (СФО убыль — 1,4 %), но был статистически не значим (табл. 2).

Средний возраст у мужчин в 2021 г. составил 66,5 лет (в 2014 г. — 66,1 лет), у женщин — 68,7 лет (в 2014 г. — 71,8), изменения показателя в динамике статистической значимости не имели.

Соотношение умерших и заболевших (индекс достоверности учета (ИДУ), коэффициент тяжести заболевания) при ЗНО является важным показателем уровня оказания онкологической помощи [12]. У мужчин индекс в 2019 г. составил 0,8, в 2021 гг. — 0,9, у женщин также индекс повысился 0,7 и 0,8 соответственно, что свидетельствует о недоучете заболевших в период пандемии и указывает на «недовыявление»

заболевших раком легкого и на сохраняющуюся высокую неблагоприятность прогноза этой онкопатологии, связанной прежде всего с поздней диагностикой.

Основой для разработки противораковых мероприятий является оценка качественных показателей оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным. Анализ показал оптимизацию основных критериев качества онкологической помощи больным РЛ в динамике за исследуемый период, однако, без статистической значимости по большинству из них ( $p > 0,05$ ): повысились морфологическая верификация с 88,1 до 94,1 %, выявляемость на I–II стадиях — с 24,9 до 27,7 %, снизилась доля запущенных случаев (IV стадия) с 45,5 до 43,1 %. Статистически значимо улучшились активная выявляемость (выросла в 2,1 раза с 12,5 до 26,2 %),  $p = 0,019$ , показатель летальности на первом году после установления диагноза — с 62,1 до 47,7 % ( $p = 0,001$ ). Важно отметить, что статистически значимо ( $p = 0,028$ ) снизился

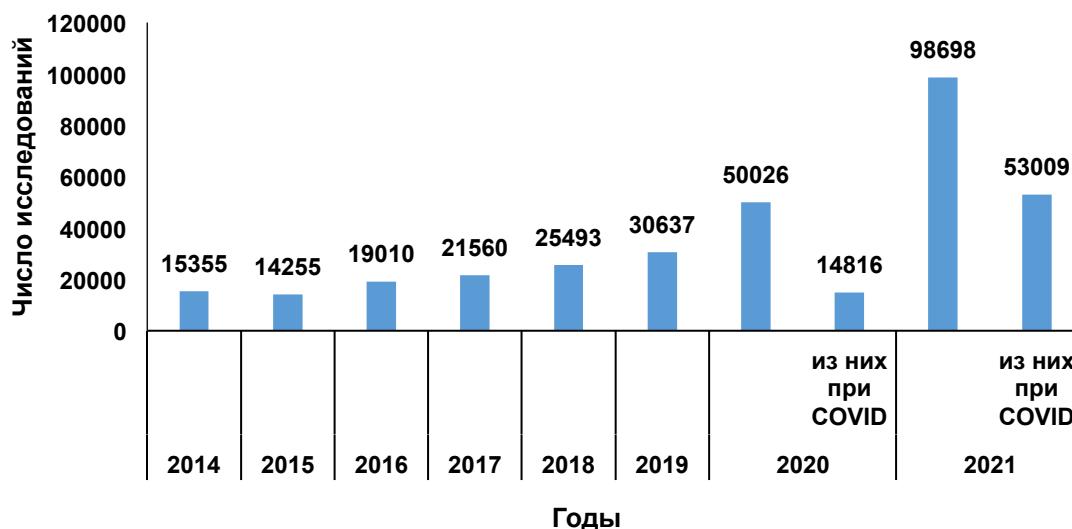
**Таблица 2. Стандартизованный показатель смертности от рака легкого у мужчин и женщин в Томской области и СФО (на 100 тыс. населения) в 2014–2021 гг.**

**Table 2. Age-standardized mortality rate of lung cancer in men and women in Tomsk region and Siberian Federal District (per 100,000 population) in 2014–2021**

Год	Мужчины		Женщины	
	ТО (ДИ)	СФО (ДИ)	ТО (ДИ)	СФО (ДИ)
2014-2015	53,4 (49,3-57,5)	56,6 (55,2-57,9)	7,5 (6,3-8,7)	7,6 (6,2-8,9)
2016-2017	50,5 (46,6-54,5)	55,4 (54,0-56,7)	8,7 (7,4-10,1)	7,6 (6,2-9,0)
2018-2019	49,3 (45,5-53,0)	52,6 (51,2-53,9)*	7,0 (5,9-8,2)	7,3 (5,9-8,6)
2020-2021	48,7 (45,1-52,3)	49,4 (48,0-50,7)*	7,4 (6,2-8,6)	7,2 (5,8-8,5)
Прирост (убыль) 2018-2019 и 2020-2021 гг., %	-1,2	-6,1	5,7	-1,4

Примечание: 95 % ДИ — доверительный интервал, в границах которого находятся значения стандартизованного показателя заболеваемости; \*различия статистически значимы,  $p < 0,05$

Note: 95 % CI is the confidence interval for age-standardized incidence rates; \*Statistically significant differences,  $p < 0,05$



**Рис. 1. Число КТ-исследований органов грудной клетки (без сердца и коронарных сосудов) в Томской области в 2014–2021 гг.**  
**Fig. 1. Number of chest computed tomography scans (without heart and coronary vessels) in Tomsk region in 2014–2021**



показатель соотношения одногодичной летальности и доли IV стадии опухолевого процесса за предыдущий год: с 1,2 в 2014 г. до 0,9 в 2021 г., что свидетельствует об оптимизации корректности регистрации степени распространенности опухолевого процесса у пациентов.

Необходимо отметить, что в период пандемии 2020–2021 гг. значительно возросло (более чем в 2,7 раза) количество выполнения НДКТ — метода, используемого для скрининга патологических изменений в легких неспецифического и специфического генеза (вирусная, бактериальная пневмония), а также и опухолевой патологии (рис. 1). С учетом этого обстоятельства онкологи возлагали надежды на увеличение выявляемости рака лёгкого, в т. ч. на ранних стадиях.

Помимо ранее отмеченной статистически значимой убыли заболеваемости РЛ у мужчин за весь период исследования в динамике была выявлена обратная корреляционная связь между количеством выполненных компьютерных томографий и величиной одногодичной летальности ( $r = -0,9$ ), показателем смертности РЛ ( $r = -0,8$ ), прямой корреляционной связи между количеством компьютерных томографий и активной выявляемостью  $r = 0,8$  на уровне  $p < 0,05$  статистической значимости. В период пандемии значительно выросшее количество проведенных компьютерных томографий статистически значимо не увеличило долю ранних форм и не уменьшило показатель запущенности рака легкого Томской области.

### Обсуждение

Пандемия COVID-19 оказала негативное воздействие на всю онкологическую службу Российской Федерации (РФ) и Томской области, в частности, с приостановлением профилактических мероприятий: скрининга рака, обследований в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения. Всё это обусловило снижение заболеваемости в связи с «недовыявлением» ЗНО [14, 15, 16]. Снижение заболеваемости РЛ во время пандемии наблюдалось и в других странах мира [17, 18, 19]. Исследование, проведенное в 356 центрах в 54 странах показало, что 88 % центров сталкивались с трудностями при оказании помощи пациентам из-за большой нагрузки на систему здравоохранения, отсутствия защитного оборудования, сокращения числа работающих медицинских работников [20].

Пандемия способствовала приостановлению программ скрининга ЗНО по всему миру, а возможности инструментальной визуализации (особенно НДКТ) во многих регионах по-прежнему ограничены. Тем не менее, скрининг является

одной из потенциальных стратегий борьбы с раком, со снижением показателей смертности в будущем.

По данным современной литературы, НДКТ является наиболее перспективным методом выявления раннего РЛ [21, 22], однако в настоящее время не утверждена нормативно-правовая база Министерства здравоохранения РФ по его внедрению. Имеются отдельные рекомендации профессиональных сообществ в области онкологии [23] о необходимости разработки программы скрининга РЛ на конкретной территории с учетом региональной эпидемиологической ситуации, но имеются проблемы в реализации этой задачи. Отсутствуют единые стандарты анализа методов лучевой диагностики, не разработано унифицированное формализованное заключение при наличии рентгенологических признаков РЛ, что приводит к диагностическим ошибкам, терминологической путанице, и в итоге ухудшает восприятие сведений клиницистами [24]. Не разработан алгоритм маршрутизации и зон ответственности специалистов на этапах организации скрининга РЛ, существуют вопросы финансового обеспечения, решение которых предполагается через бюджетные возможности регионов. Проведенный анализ динамики компьютерной томографии (КТ) легких в ТО показал, что увеличение их числа в период 2020–2021 гг. не было сопряжено с ростом заболеваемости, не повлияло на достоверный рост доли ранних стадий РЛ, что подчеркивает необходимость особого отбора пациентов на данное исследование в рамках скрининга. С точки зрения практического здравоохранения высокая доля запущенных случаев РЛ в настоящее время ассоциирована с низкой доступностью КТ в группах риска, а также с несовершенством самой системы КТ диагностики РЛ в ТО, что выражается в следующем:

- отсутствие единых подходов к интерпретации компьютерных изображений легкого;
- нарушение методики проведения КТ легкого при подозрении на новообразование (в части случаев не используется контрастное усиление, что не позволяет в полной мере обеспечить дифференциальный диагноз и своевременное направление пациентов на морфологическую диагностику);
- фотоархив КТ изображений не ведется в систематизированном формате;
- не используется система референса и двойного прочтения;
- не внедрена система рентгенологических консилиумов;
- более 15 лет назад упразднена деятельность областной пульмонологической комиссии.

Кроме того, отсутствует система динамического контроля за пациентами с очаговыми образованиями в легких. В ситуации при подтверждении и лечении ковидной пневмонии, контрольная НДКТ, позволяющая при купировании инфекционных изменений в лёгких дифференцировать опухолевую патологию, в большинстве случаев не проводилась.

Необходимо отметить, что актуальные на современном этапе разработка и внедрение скринирующих программ по выявлению РЛ в РФ предоставлено на уровень субъектов, которые могут реализовать данное мероприятие в рамках региональных программ «Борьба с онкологическими заболеваниями» национального проекта «Здравоохранение».

### Заключение

Тенденции развития эпидемиологической ситуации по раку лёгкого в Томской области соответствуют таковым на территории СФО.

Проведенный эпидемиологический анализ рака легкого в ТО показал недостаточную эффективность профилактических мероприятий, косвенно обусловленную отсутствием единых подходов к современной диагностической тактике, в т. ч. в рамках скрининга, по выявлению РЛ с применением низкодозной компьютерной томографии.

Проведенный анализ влияния COVID-19 на эпидемиологическую ситуацию свидетельствует о снижении заболеваемости РЛ у мужчин с 65,0 до 55,1 ‰<sub>0000</sub> ( $p < 0,05$ ). По заболеваемости у женщин и смертности от онкопатологии лёгкого среди населения (оба пола) статистически значимых изменений не отмечено.

За период исследования выросла активная выявляемость с 12,5 до 26,2 %,  $p = 0,019$ , снизились показатели одногодичной летальности с 62,1 до 47,7 %,  $p = 0,001$ , оптимизирован показатель отношения одногодичной летальности к доле IV стадии заболевания в предыдущем году с 1,2 до 0,9,  $p = 0,028$ , что свидетельствует об улучшении качества диагностики и регистрации рака с учетом распространенности опухоли.

Сохраняющийся низкий удельный вес больных с I–II стадиями заболевания (повысился за период исследования с 24,9 до 27,7 %) обусловлен недостаточным уровнем организации ранней диагностики, полноты и качества охвата населения профилактическими осмотрами, внедрения разработанных программ скрининга.

На современном этапе противораковой борьбы одной из приоритетных и первоочередных реальных мер является оптимизация системы ранней диагностики РЛ с применением НДКТ на

основе внедрения стандартизации самого метода (протокола и заключения исследования), разработки алгоритма скрининга с учетом формирования групп риска, маршрутизации пациентов при подозрении на ЗНО лёгкого, динамического контроля. Актуально проведение мероприятий по повышению онкологической настороженности сотрудников первичного медицинского звена, включающих преподавание знаний предраковой и раковой патологии, в т. ч. с предвидением атипичного течения заболевания, практических навыков опроса и осмотра пациента и пониманием алгоритма маршрутизации пациента в случае подозрения на онкопатологию. Перспективно развитие телемедицинских консультаций, которые особенно важны для жителей территорий с малой плотностью населения, к которым относится ТО.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Этика

Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого в регионе Сибири и Дальнего Востока: эпидемиологические аспекты. *Пульмонология.* 2013;(5):5-8 [Pisareva LF, Odintsova IN, Ananina OA, et al. Epidemiology of lung cancer in Siberia and Russian Far East. *Russian Pulmonology.* 2013;(5):5-8 (In Russ.)]. doi:10.18093/0869-0189-2013-0-5-5-8.
3. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., и др. Заболеваемость раком легкого в различных городах мира (обзор). *Вопросы онкологии.* 2020;66(3):239-246 [Zhuykova LD, Choynzonov EL, Ananina OA, et al. Lung cancer incidence in various cities of the world (review). *Voprosy onkologii.* 2020;66(3):239-246 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-3-239-246.

4. Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., и др. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты). Современная онкология. 2019;21(2):6-9 [Choynzonov EL, Zhuykova LD, Ananina OA, et al. Lung cancer in the Tomsk region (epidemiological aspects). *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(2):6-9 (In Russ.)]. doi:10.26442/18151434.2019.2.190413.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209-249 [Cited Dec 19 2022]. doi:10.3322/caac.21660. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022 (In Russ.)].
7. Luo Q, Steinberg J, O'Connell DL, et al. Lung cancer mortality in Australia in the twenty-first century: How many lives can be saved with effective tobacco control? *Lung Cancer*. 2019;130:208-215. doi:10.1016/j.lungcan.2019.02.028.
8. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Жуйкова Л.Д. Загрязнение городов и здоровье населения (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2016;19(4):60-64 [Pisareva LF, Ananina OA, Odintsova IN, Zhuykova LD. Urban pollution and population health: a review of literature. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(4):60-64 (In Russ.)]. doi:10.17116/profmed201619460-64.
9. Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Модестов А.А., и др. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае. Вопросы онкологии. 2017;(3):385-393 [Safontsev IP, Zukov RA, Modestov AA, et al. Role of screening in epidemiology management for lung cancer in the Krasnoyarsk Region. *Voprosy onkologii*. 2017;(3):385-393 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-3-385-393.
10. Карамова Д.А., Кудинова А.И., Толстова А.В., Савельев В.Н. Исследование заболеваемости злокачественными заболеваниями легких. Авиценна. 2018;(17):44-47 [Karamova DA, Kudinova AI, Tolstova AV, Savelev VN. A study of lung cancer incidence. *Avicenna*. 2018;(17):44-47 (In Russ.)].
11. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005-2016 гг.). Вопросы онкологии. 2018;64(6):732-738 [Choynzonov EL, Pisareva LF, Zhuykova LD, et al. Incidence of malignant neoplasms of the respiratory organs in the Tomsk region (2005-2016). *Voprosy onkologii*. 2018;64(6):732-738 (In Russ.)].
12. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., и др. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена». 2014 [Petrova GV, Gretsova OP, Kaprin AD, et al. *Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology*. M.: PA Herzen MSRI. 2014 (In Russ.)].
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998 [Glants S. *Medical and biological statistics*. Moscow: Practice. 1998 (In Russ.)].
14. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. Вопросы онкологии. 2022;68(4):381-392 [Merabishvili VM. Covid and cancer in Russia. *Voprosy onkologii*. 2022;68(4):381-392 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392.
15. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., и др. Влияние пандемии Covid-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5-22 [Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5-22 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22.
16. Shahzad H, Mubarik F, Sattar AK. The novel coronavirus (COVID-19) pandemic and the response in low-to-middle income countries. *Curr Breast Cancer Rep*. 2021;13(2):63-68. doi:10.1007/s12609-021-00409-z.
17. Maxwell SS, Weller D. Lung cancer and Covid-19: lessons learnt from the pandemic and where do we go from here? *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022;32(1):19. doi:10.1038/s41533-022-00283-x.
18. Skovlund CW, Friis S, Dehlendorff C, Nilbert MC, Mørch LS. Hidden morbidities: drop in cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic in Denmark. *Acta Oncol*. 2021;60(1):20-23. doi:10.1080/0284186X.2020.1858235.
19. Maluchnik M, Podwójc K, Więckowska B. Decreasing access to cancer diagnosis and treatment during the COVID-19 pandemic in Poland. *Acta Oncol*. 2021;60(1):28-31. doi:10.1080/0284186X.2020.1837392.
20. Jazieh AR, Akbulut H, Curigliano G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care: A Global Collaborative Study. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1428-1438. doi:10.1200/GO.20.00351.
21. Зырянова А.З., Клименок М.П., Сафонцев И.П., и др. Низкодозовая компьютерная томография как метод скрининга рака легкого в Красноярском крае: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в сборнике «Современные достижения онкологии в клинической практике». 23-24 мая 2019. Красноярск. 2019 [Zyryanova AZ, Klimenok MP, Safontsev IP, et al. Low-dose computed tomography as a method of screening lung cancer in the Krasnoyarsk Territory: materials of the All-Russian Scientific and practical conference with international participation in the collection *Modern achievements of oncology in clinical practice*. May 23-24, 2019. Krasnoyarsk. 2019 (In Russ.)].
22. Морозов С.П., Кузьмина Е.С., Ветшева Н.Н., и др. Московский скрининг: скрининг рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019;27(s):630-636 [Morozov SP, Kuzmina ES, Vetsheva NN, et al. Moscow screening: lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine*. 2019;27(Special Issue):630-636 (In Russ.)]. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636.
23. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого для врачей первичного звена. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(2):69-78 [Guidelines for the early diagnosis of lung cancer for primary care physicians. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Journal of radiology*

and nuclear medicine). 2016;97(2):69-78 (In Russ.].  
doi:10.20862/0042-4676-2016-97-2-69-78.

24. Гомболевский В.А., Блохин И.А., Лайпан А.Ш., и др. Методические рекомендации по скринингу рака легкого № 73. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». 2020 [Gombolevskiy VA, Blokhin IA, Laypan Ash, et al. Guidelines for lung

cancer screening № 73. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». 2020 (In Russ.].

Поступила в редакцию 14.02.2023  
Прошла рецензирование 07.04.2023  
Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

*Жуйкова Лилия Дмитриевна*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-3536-8473>; SPIN-код (РИНЦ): 3260-1308.

*Полищук Татьяна Владимировна*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-3326-3328>; SPIN-код (РИНЦ): 7097-3607.

\**Кононова Галина Александровна*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0001-6010-6462>; SPIN-код (РИНЦ): 4784-3108, e-mail: [kononovaga@onco.tnims.ru](mailto:kononovaga@onco.tnims.ru).

*Ананина Ольга Александровна*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0001-8002-3189>; SPIN-код (РИНЦ): 3697-1111.

*Пикалова Лидия Валентиновна*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-1453-2254>; SPIN-код (РИНЦ): 3631-4547.

*Миллер Сергей Викторович*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0002-5365-9840>; SPIN-код (РИНЦ): 6510-9849.

*Zhuikova Liliya Dmitrievna*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-3536-8473>; SPIN-code (RSCI): 3260-1308.

*Polishchuk Tatyana Vladimirovna*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-3326-3328>, SPIN-code (RSCI): 7097-3607.

\**Kononova Galina Aleksandrovna*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0001-6010-6462>, SPIN-code (RSCI): 4784-3108, e-mail: [kononovaga@onco.tnims.ru](mailto:kononovaga@onco.tnims.ru).

*Ananina Olga Aleksandrovna*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0001-8002-3189>; SPIN-code (RSCI): 3697-1111.

*Pikalova Lidia Valentinovna*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0003-1453-2254>, SPIN-code (RSCI): 3631-4547.

*Miller Sergey Viktorovich*, ORCID ID: <https://doi.org/0000-0002-5365-9840>. SPIN-code (RSCI): 6510-9849.



© Коллектив авторов, 2023  
 Вопросы онкологии, 2023. Том 69, № 4  
 УДК 616.36-006+615.036  
 DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664



*А.Н. Поляков<sup>1</sup>, Д.А. Гранов<sup>2</sup>, В.Е. Загайнов<sup>3,4</sup>, В.К. Лядов<sup>5,6,7</sup>,  
 М.Г. Ефанов<sup>8</sup>, И.С. Базин<sup>1</sup>, А.А. Поликарпов<sup>2</sup>, М.А. Лядова<sup>5,7</sup>, И.С. Шумская<sup>4</sup>,  
 Д.Ю. Францев<sup>1</sup>, С.В. Шаповал<sup>2</sup>, Л.М. Целюсова<sup>4</sup>, Д.В. Подлужный<sup>1</sup>*

## Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутрипеченочной холангиокарциноме

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>3</sup>Институт хирургии и онкологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород  
<sup>4</sup>ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород  
<sup>5</sup>ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ», Москва  
<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва  
<sup>7</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк  
<sup>8</sup>ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

*A.N. Polyakov<sup>1</sup>, D.A. Granov<sup>2</sup>, V.E. Zagainov<sup>3,4</sup>, V.K. Lyadov<sup>5,6,7</sup>, M.G. Efanov<sup>8</sup>, I.S. Bazin<sup>1</sup>,  
 A.A. Polikarpov<sup>2</sup>, M.A. Lyadova<sup>5,7</sup>, I.S. Shumskaya<sup>4</sup>, D.Yu. Frantsev<sup>1</sup>, S.V. Shapoval<sup>2</sup>,  
 L.M. Tselousova<sup>4</sup>, D.V. Podluzhny<sup>1</sup>*

## Open Prospective Phase II Randomized Trial Studying Preoperative Systemic and Regional Chemotherapy with Gemcitabine and Platinum-Based Agents in Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, the Russian Federation  
<sup>2</sup>A.M. Granov Russian research Center for Radiology and Surgical Technologies, St Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Surgery and Oncology Institute of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation  
<sup>4</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, the Russian Federation  
<sup>5</sup>City Clinical Hospital №1, Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation  
<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation  
<sup>7</sup>Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Novokuznetsk, the Russian Federation  
<sup>8</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation

**Введение.** У четверти пациентов с резектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой (ВПХК) развивается прогрессирование в течение полугода после операции, прогноз жизни таких больных сопоставим с прогнозом жизни при консервативной терапии. Наличие факторов негативного прогноза, в т. ч. нерадикально выполненная резекция, отрицательно влияют на отдаленные результаты. Положительная роль адъювантного подхода у пациентов с резектабельной холангиокарциномой показана лишь в одной проспективной работе III фазы (BILCAP). Предоперационная терапия, согласно ретроспективным данным, может улучшить отдаленные результаты.

**Цель.** Улучшить результаты лечения больных резектабельной ВПХК за счет применения предоперационной химиотерапии.

**Материалы и методы.** Представленный протокол клинического исследования инициирован в ФГБУ «НМИЦ

**Introduction.** In a quarter of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) relapse occurs within six months after surgery, and the life prognosis for such patients is comparable to that of chemotherapy. The presence of negative prognostic factors, including non-radical resection, adversely affects long-term outcomes. The positive role of adjuvant treatment in patients with resectable cholangiocarcinoma has been shown in only one prospective phase III study (BILCAP). According to retrospective data, preoperative therapy may improve long-term outcomes.

**Aim.** To improve the treatment outcomes of patients with resectable ICC through the use of preoperative chemotherapy.

**Materials and methods.** The presented clinical study protocol was initiated at the N.N. Blokhin National Medical

онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и одобрен локальным этическим комитетом 22.12.2022 г. Помимо вышеуказанного учреждения, в исследовании приняли участие еще четыре центра. Клиническое исследование зарегистрировано на портале <https://db.oncoproct.ru> (неoadъювантная химиотерапия при ВПХК).

Исследование является многоцентровым, проспективным, рандомизированным. Предполагается оценить безопасность и эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с резектабельной ВПХК в сравнении со стандартным лечением — резекцией печени без предоперационной терапии.

Первичная конечная точка: планируется достигнуть 95 % частоты R0 резекций. Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, выраженность патоморфологического ответа, отдаленные результаты, переносимость предоперационной химиотерапии, частота и степень пострезекционных осложнений после предоперационной химиотерапии, частота соблюдения условий протокола.

Планируется включить 94 пациента с резектабельной ВПХК, которые будут рандомизированы 1:1. Часть пациентов получит три курса системной терапии по схеме гемцитабин/цисплатин. У другой части пациентов введение препаратов в первый день курса будет назначено регионарно, путем внутриаартериальной химиоинфузии, на восьмой день курса введение системное. Группа сравнения — исторический контроль — пациенты с резектабельной, по данным обследования, ВПХК, которые были подвергнуты резекции без предоперационной терапии, частота R0 резекции в этой группе составила 81,3 %.

**Заключение.** Основываясь на результатах исследования, протокол которого представлен, будет сделано заключение о безопасности и целесообразности предоперационной химиотерапии при резектабельной ВПХК с использованием гемцитабина и препаратов платины, в т. ч. с применением внутривенной инфузии.

**Ключевые слова:** резектабельная холангиокарцинома; неoadъювантная терапия; регионарная терапия; системная терапия; радикальная резекция печени; противоопухолевый ответ; патоморфологический ответ

**Для цитирования:** Поляков А.Н., Гранов Д.А., Загайнов В.Е., Лядов В.К., Ефанов М.Г., Базин И.С., Поликарпов А.А., Лядова М.А., Шумская И.С., Францев Д.Ю., Шаповал С.В., Целоусова Л.М., Подлужный Д.В. Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривенной холангиокарциноме. Вопросы онкологии. 2023;69(4):656-664. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664

Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, and approved by the local ethics committee on December 22, 2022. In addition to the aforementioned institution, four other centers participated in the study. The clinical trial is registered on the portal <https://db.oncoproct.ru> (neoadjuvant chemotherapy in ICC).

It is a multicenter, prospective, randomized trial designed to assess the safety and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable ICC compared to the standard treatment of liver resection without preoperative therapy.

Primary endpoint: R0 resection rate (95 %). Secondary endpoints: objective response rate, pathologic response, long-term outcomes, tolerability of preoperative chemotherapy, frequency and extent of post-resection complications after preoperative chemotherapy, compliance rate.

94 patients with resectable ICC are planned to be enrolled and randomized in a 1:1 ratio. Some patients will receive three cycles of systemic gemcitabine/cisplatin therapy. Others will have the regional drug delivery by intra-arterial chemoinfusion, followed by systemic administration on the eighth day of the cycle. The historical control will be used as the comparison group. It will consist of patients with resectable ICC identified through examination data who underwent resection without preoperative therapy, achieving an R0 resection rate of 81.3 % in this cohort.

**Conclusion.** The presented study protocol will determine the safety and feasibility of preoperative chemotherapy in resectable ICC using gemcitabine and platinum-based agents, including intrahepatic infusion.

**Keywords:** resectable cholangiocarcinoma; neoadjuvant chemotherapy; regional therapy; systemic therapy; radical liver resection; tumor response; pathologic response

**For citation:** Polyakov AN, Granov DA, Zagainov VE, Lyadov VK, Efanov MG, Bazin IS, Polikarpov AA, Lyadova MA, Shumskaya IS, Frantsev DY, Shapoval SV, Tselousova LM, Podluzhny DV. Open prospective phase II randomized trial studying preoperative systemic and regional chemotherapy with gemcitabine and platinum-based agents in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):656-664. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-656-664

## Введение

Согласно работе J.N. Primrose, профилактическое использование капецитабина после радикальной операции по поводу билиарного рака, в т. ч. при ВПХК, является стандартным подходом в рамках комбинированного лечения пациентов с этой группой опухолей [1]. Положительная роль других режимов комбинированного лечения больных с ВПХК не доказана. Продолжаются исследования в попытках улучшить результаты лечения пациентов с таким диагнозом. С этой целью может быть использована предоперационная терапия [2]. Особо актуален поиск эффективной предоперационной терапии

для пациентов с плохим прогнозом, у которых можно ожидать возврат болезни после резекции печени в течение первых шести месяцев после операции [3].

Помимо возможной выгоды, метод имеет ряд недостатков. К ним относятся такие, как необходимость морфологической верификации, затягивание начала специфической терапии ввиду осложнённого течения заболевания у части больных в виде желтухи или холангита. Нельзя сбрасывать со счетов вероятность прогрессирования заболевания во время проведения терапии, в т. ч. до появления признаков нерезектабельности. Ещё один недостаток — возможность развития серьёзных побочных эффектов химиотерапии,

что может уменьшить шансы на хирургическое вмешательство вплоть до его отмены. Нельзя исключить гепатотоксичность химиотерапии, что актуально при планировании обширной резекции печени. В связи с этим для пациентов без признаков нерезектабельности такой подход возможен лишь в рамках исследований [4].

У большинства пациентов с резектабельной ВПХК, согласно данным XF Zhang, возврат болезни возникает в течение двух лет после резекции печени — раннее прогрессирование [5]. У четверти же больных прогрессирование развивается в течение 6 мес. после резекции печени, прогноз жизни таких пациентов неблагоприятный и сопоставим с прогнозом пациентов, получающих системную терапию [3]. У ряда пациентов такой исход можно предположить на основании факторов прогноза, в т. ч. на основе предоперационных данных. Предложена шкала (*very early recurrence calculator*), которая позволяет, используя возраст, расовую принадлежность, наличие цирроза, размер и количество опухолевых узлов в печени, а также указание на наличие метастатических или подозрительных на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в качестве факторов прогноза, с определённой точностью предсказать вероятность прогрессирования в течение первых 6 мес. после операции. После резекции, помимо расы и возраста, в прогностической шкале используются морфологические критерии [3]. Обе схемы, пред- и послеоперационная, с одинаковой вероятностью могут предположить очень раннее, в течение полугода после резекции, прогрессирование. При высоком уровне этот показатель приближается к 50 %, при низком уровне риска — около 10 %. Это позволяет использовать именно дооперационную модель в качестве прогностической и, соответственно, внедрить её для подбора кандидатов на предоперационное лечение. Стоит отметить, что даже подозрение на поражение регионарных ЛУ является фактором, который необходимо учитывать в схеме. В цитируемой статье не указано, по каким признакам следует отличать ЛУ, подозрительные на метастатические. Эти данные можно найти в совместной франко-японской работе, авторы которой ориентируются на размер узла (более 10 мм по короткой оси), контрастирование, неправильную форму, наличие центрального некроза, распространение инфильтрата за капсулу ЛУ [6].

Есть ретроспективное исследование, указывающее на возможность улучшить результаты лечения за счёт применения неoadъювантного подхода у больных как с внепеченочными, так и с внутripеченочными формами холангиокарциномы, последние в исследовании преобладали

(70 %) [2]. В группе с предоперационной терапией чаще удавалось выполнить R0 резекции ( $p = 0,02$ ), медиана ОВ была также выше в этой группе ( $p = 0,011$ ).

Комбинация гемцитабина и цисплатина является наиболее часто применяемой при нерезектабельном билиарном раке. Использование этой схемы позволило достичь медианы ОВ в 11,7 мес. (против 8,1 мес. в группе монотерапии гемцитабином,  $p < 0,001$ ) [7]. Эта схема остаётся стандартной в терапии первой линии больных холангиокарциномой и в настоящее время, но стоит отметить исследование Toraz-1, которое показало, что при билиарном раке добавление дурвалумаба к химиотерапии по схеме GEMCIS (гемцитабин/цисплатин) позволило увеличить медиану ОВ до 12,9 мес. против 11,5 ( $p = 0,021$ ) по сравнению с только химиотерапией. Также в группе с добавлением иммунотерапии была выше частота объективного ответа (26,7 % против 18,7 %). Уровень контроля заболевания был сходным 85,3 % и 82,6 % [8]. Слабая сторона применения обеих схем — невысокая частота (19–26,7 %) объективного ответа. Также существует и определённый риск прогрессирования — порядка 15–18 % [7, 8]. Это не критично при проведении непродолжительной предоперационной терапии операбельному пациенту без отрицательных факторов прогноза, и лишь отсутствие доказательной базы не позволяет использовать этот метод вне рамок исследований. Прогрессирование при изначально нерезектабельной холангиокарциноме также не несёт существенных последствий, т. к. пациенту в любом случае необходимо проведение консервативной терапии, и лишь при конверсии выполняется хирургическое вмешательство [9, 10]. Но у операбельных пациентов при исходном значительном поражении прогрессирование на фоне терапии может поставить под вопрос возможность резекции. В связи с этим имеет смысл применять схемы с большей частотой объективного ответа. Комбинация гемцитабина, цисплатина и наб-паклитаксела у неоперабельных больных билиарным раком ( $n = 60$ , из них 68 % — ВПХК) позволила достичь частичного ответа в 45 % случаев. Несмотря на высокий уровень частичного ответа, обращает на себя внимание возможность прогрессирования у 16 % пациентов, что сопоставимо со стандартной терапией [11].

Возможно использовать регионарную терапию для неoadъювантного подхода. В мета-анализе за 2013 г. трансартериальная терапия обеспечивает противоопухолевый ответ у 76,8 % больных, включая стабилизацию заболевания при приемлемой (18,9 %) частоте развития токсичности третьей степени и выше [12]. Более

оптимистично выглядят результаты мета-анализа 2022 г., анализирующего девять работ, в котором было показано, что применение химиоинфузии в печёночную артерию позволяет достичь частичного ответа в 27–59,7 % случаев, стабилизация заболевания отмечена ещё у 40–73 % пациентов, прогрессирование не превышает 10 %, а в одной из цитируемых в мета-анализе работ — 2,3 % [13].

Резюмируя, можно сказать, что роль предоперационной терапии при резектабельной ВПХК изучена недостаточно. Необходимо оценить, помимо краткосрочных результатов ее применения, онкологическую целесообразность этого метода. Применение известных схем с большей частой ответа не несет рационального зерна для назначения перед резекцией у операбельных пациентов, т. к. риск прогрессирования одинаковый и не зависит от добавления к стандартной схеме GEMCIS более современных препаратов: наб-паклитаксела или дурвалумаба. Указанные препараты целесообразнее оставить в резерве, также актуально их использовать при местнораспространенной холангиокарциноме в качестве индукционной терапии. Более низкий уровень прогрессирования отмечен при внутривенной химиоинфузии, это делает метод привлекательным для изучения в качестве неoadьювантной терапии при резектабельной внутривенной холангиокарциноме.

### Материалы и методы

Представленный протокол клинического исследования «Открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной внутривенной холангиокарциноме» инициирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и одобрен локальным этическим комитетом 22.12.2022 г. Помимо вышеуказанного в исследовании приняли участие следующие центры: ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург), ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» (Москва), МКМЦ им И.С. Логинова (Москва), ГБУЗ НО «НОКОД» (г. Нижний Новгород). Клиническое исследование зарегистрировано на портале <https://db.oncoprost.ru> (неoadьювантная химиотерапия при внутривенной холангиокарциноме). С января 2023 г. в исследование включено четыре пациента.

Исследование является многоцентровым, проспективным, рандомизированным. Предполагается оценить безопасность и эффективность неoadьювантной системной и регионарной химиотерапии в сравнении со стандартным лечением — резекцией печени без предоперационной терапии. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных резектабельным раком внутривенных желчных протоков за счёт применения предоперационной химиотерапии.

Первичная конечная точка: частота R0 резекций.

Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, частота и выраженность патоморфологического от-

вета, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, переносимость предоперационной системной и регионарной химиотерапии, частота и степень пострезекционных осложнений после предоперационной химиотерапии, частота соблюдения условий протокола (доля оперированных пациентов).

Критерии включения:

1. Возраст больных 18 лет и старше.
2. Морфологически подтверждённый диагноз ВПХК.
3. Опухолевый процесс должен быть как технически резектабельным, так и без абсолютных противопоказаний к хирургическому вмешательству согласно критериям, указанным в рекомендациях Минздрава России.
4. Размер опухоли должен быть не менее 10 мм в наибольшем измерении.
5. Общее состояние по шкале Карновского — 80 % или более.
6. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов  $> 1500 \times 10^6/\text{л}$ , тромбоцитов  $> 100000 \times 10^6/\text{л}$ , гемоглобин  $> 90 \text{ г/л}$ .
7. Подписанное информированное согласие пациента на участие.

Критерии не включения:

1. Наличие убедительных данных за отдалённые метастазы (исключение — указание на единичные до 5 метастазы в забрюшинных ЛУ).
2. Острое инфекционное заболевание.
3. Нарушение функции печени (общий билирубин более двух верхних границ нормы) при отсутствии признаков билиарной обструкции; увеличение концентрации аланиновой трансаминазы и/или аспартаттрансаминазы более чем в пять раз от верхней границы нормы.
4. Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка в фазе обострения.
5. Тяжёлые сопутствующие заболевания, несовместимые с проведением исследования (по мнению исследователя).
6. Использование какого-либо исследуемого препарата за месяц до включения в исследование.
7. Наличие ВИЧ, сифилиса или активных форм гепатитов В или С.
8. Аллергия к любому противоопухолевому препарату, планируемому в исследовании (гемцитабин, оксалиплатин, цисплатин, капецитабин).
9. Беременность, кормление грудью.
10. Аллергия на йодсодержащие контрастные препараты.
11. Предшествующее специфическое лечение по поводу ВПХК.

Критерии исключения из исследования:

1. Отзыв согласия пациентом.
2. Пациент в значительной мере не соблюдает требования протокола.
3. Исследователь считает, что прекращение участия больше всего соответствует интересам пациента.
4. Исключение пациента исследователем из соображений безопасности или этических соображений.
5. Отсрочка какого-либо введения исследуемого препарата более чем на четыре недели подряд (относится только к предоперационному периоду).
6. Наступление беременности у участницы исследования.
7. Прекращение исследования контролирующим органом.

**Дизайн исследования.** Настоящее исследование — открытое проспективное рандомизированное исследование II фазы по изучению



предоперационной системной и регионарной химиотерапии с использованием гемцитабина и препаратов платины при резектабельной ВПХК. Поисковая задача исследования — изучение безопасности и эффективности внутриартериальной химиотерапии, для чего в проспективной группе пациенты будут рандомизированы между системной и внутриартериальной предоперационной химиотерапией.

Исследуемая популяция — операбельные пациенты с ВПХК. Исследование будет проводиться в соответствии с действующей версией Хельсинской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и положениями Качественной Клинической Практики. Личные данные пациентов третьим лицам не передаются.

Все проспективно набранные пациенты перед любыми процедурами скрининга будут информированы о проводимом исследовании, и им после ознакомления будет предложено подписать информированное согласие.

**Процедура рандомизации.** Для отбора пациентов в экспериментальную группу будет выполнено МРТ/КТ органов брюшной полости, а также рентгенография/КТ лёгких. Также рутинно будут изучены уровни опухолевых маркеров (РЭА, АФП, СА 19-9). В сомнительных случаях будет выполнена ПЭТ-КТ, лапароскопия для исключения отдалённых метастазов. Кандидатам на включение в исследование будет предложено ознакомиться и подписать информированное

согласие. Пациентов при рандомизации необходимо стратифицировать, помимо номера центра, по наличию или отсутствию одного из следующих факторов негативного прогноза:

T4 за счет вовлечения любой из следующих структур с высокой вероятностью необходимости выполнения их резекции: нижней полой вены, или основного ствола внепеченочных желчных протоков или долевого протока с контралатеральной от резекции стороны, основного ствола воротной вены или долевого ветви с контралатеральной от резекции стороны ИЛИ

- Более одного узла в печени ИЛИ
- Указание (убедительное) на поражение регионарных и/или забрюшинных ЛУ.

**Неoadъювантная терапия. Дооперационная оценка ее безопасности и эффективности.**

Пациенты в основной группе при соответствии критериям включения после подписания информированного согласия будут рандомизированы 1:1 на подгруппы системной или регионарной терапии. В первой подгруппе будет проведено 3 курса системной химиотерапии по схеме гемцитабин + цисплатин первый и восьмой дни, в подгруппе с регионарной терапией будет также проведено 3 курса химиотерапии теми же препаратами, однако в первый день внутривенная инфузия будет заменена на внутривенную внутрипеченочную химиоинфузию, для замедления артериального кровотока возможно применение липиодола 0,5–5,0 мл. На восьмой день введение препаратов системное. При противопоказании к применению цисплатина (креатинин > 115 ммоль/л и/или клиренс креатинина согласно формуле Коккрафта-Гоулта < 50 мл/мин) возможна замена на оксалиплатин.

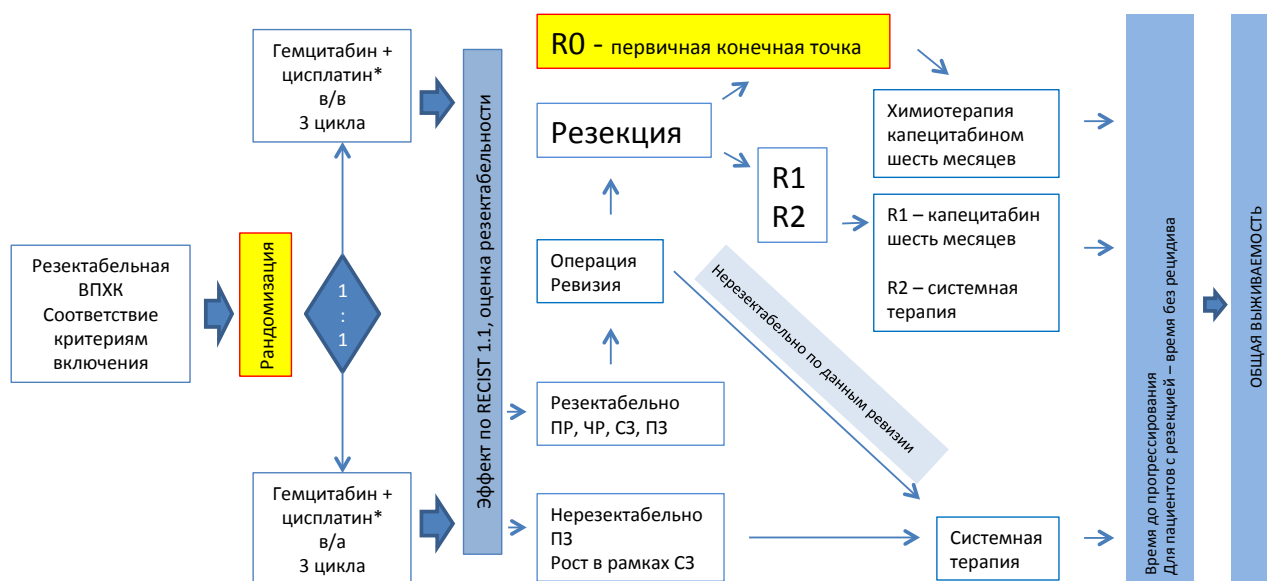


Схема проведения клинического исследования

\* - или оксалиплатин в/в - внутривенно, в/а - внутриартериально, ПР - полный регресс, ЧР - частичный регресс, СЗ - стабилизация заболевания, ПЗ - прогрессирование заболевания

Схема проведения терапии: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 8-й дни / цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 8-й дни, каждый 21-ый день или гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-й и 8-й дни / оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день.

С целью оценки переносимости химиотерапии будут оценены осложнения терапии на основании Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Будет отмечена частота модификации дозы и интервалов введения препаратов. С целью оценки эффекта предоперационной терапии МРТ/РКТ/ПЭТ-КТ, анализ крови на РЭА, СА19-9 и АФП должны быть выполнены в течение 2 недель после завершения химиотерапии. Оценка эффекта предоперационного лечения (химиотерапии) будет осуществлена согласно критериям RECIST 1.1 [14] Пациенты с прогрессированием на фоне предоперационной терапии при отсутствии противопоказаний также будут оперированы. При наличии признаков нерезектабельности опухоли пациентам будут предложены иные варианты лечения согласно рекомендациям Минздрава России.

**Хирургический этап и ранний послеоперационный период.** В течение 12–45 дней после завершения предоперационной химиотерапии планируется выполнение резекции печени с обязательной регионарной лимфодиссекцией. При подозрении на ограниченное поражение забрюшинных ЛУ (до пяти) необходимо выполнить селективную лимфаденэктомию или забрюшинную лимфодиссекцию, объем которой определяется хирургом.

Допускаются открытые, лапароскопические и роботические резекции. Также возможны двухэтапные резекции (сплит-резекции), обширные резекции с применением предварительной редукции кровотока по воротной системе.

Резекции окружающих структур, в т. ч. вмешательства на внепеченочных желчных протоках, сосудистые резекции, допустимы, если преследуют цель соблюсти радикализм операции. При сомнении в радикализме операции следует применять срочное гистологическое исследование, если его результат может изменить объем операции.

В послеоперационном периоде проводится терапия, соответствующая объему вмешательства. Если необходимо, применяются инструментальные методы обследования, методы лучевой диагностики. Проводятся мероприятия для купирования осложнений.

На этом этапе будет оценена частота интра- и послеоперационных осложнений, в первую очередь — пострезекционная печёночная недостаточность по критериям 50 × 50 и ISGLS [15], а также частота развития осложнений иного рода,

в т. ч. третьей степени и выше по градации Clavien-Dindo [16].

**Послеоперационная терапия. Наблюдение.** При восстановлении после операции на основании клинических и лабораторных данных, а также результатов морфологического исследования удаленного препарата будет назначена послеоперационная терапия: капецитабин в течение 6 мес. в случае радикальной операции под контролем анализов, при нерадикальной резекции будет назначено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

Через месяц после хирургического этапа (перед адьювантной терапией), будут изучены уровни опухолевых маркеров. Затем контрольное обследование будет проводиться каждые три месяца от даты операции, и, помимо вышперечисленных исследований, будет включать МРТ/КТ органов брюшной полости, рентгенографию/КТ лёгких. После двух лет интервал обследования — каждые полгода. Наблюдение будет продолжаться до прогрессирования или смерти больного в течение трех лет от даты операции. Также будет предложено продолжение контакта в виде визитов в клинику или дистанционного общения (телефон, электронная почта и т. п.). В случае прогрессирования пациенту будет предложено лечение согласно клиническим рекомендациям Минздрава России.

На каждого пациента по результатам комплексного обследования будет заполнена разработанная «Индивидуальная регистрационная карта», которая будет включать в себя полученные данные.

**Статистический анализ.** Конечная точка исследования — увеличение доли R0 резекций до 95 %. На основании собственных данных результатов хирургического лечения пациентов с ВПХК частота радикальных операций без предоперационной химиотерапии составила 81,3 % [17]. На подобный (80,9 %) уровень R0 резекции указывает G. Spolverato [18]. При ошибке первого рода 5 %, мощности исследования 80 % и ожидаемом увеличении данного показателя до 95 % после неoadьювантной химиотерапии необходимо набрать в исследование 43 пациента в экспериментальную группу. Учитывая возможную потерю данных, запланировано включить в проспективную группу 47 пациентов. Так как в экспериментальной группе две подгруппы с рандомизацией 1:1 (электронная рандомизация на <https://db.oncoproct.ru>), необходим набор 94 пациентов в проспективную группу.

В анализ будут включены результаты лечения всех пациентов основной группы, которым выполнено хотя бы одно введение предоперационной терапии. Статистический анализ будет проводиться с использованием программ SPSS

версии 21 и GraphpadPrism 6. Показатели общей и безрецидивной выживаемости будут рассчитаны по методу Kaplan-Meier, различия сравнены с помощью Log-Rank. Общая выживаемость будет рассчитана от даты рандомизации до даты смерти пациента по любой причине. Безрецидивная выживаемость будет рассчитана от даты рандомизации до даты выявления рецидива по данным объективного обследования после резекции, или до даты смерти пациента по любой причине, если рецидив не был выявлен ранее. Качественные признаки будут сравниваться построением таблиц сопряжения и расчетом статистической значимости различий с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса для таблиц  $2 \times 2$ .

Для сравнения количественных признаков будет применен критерий Манна-Уитни. Значение  $p < 0,05$  рассматривалось статистически значимым.

### Обсуждение

У четверти пациентов с ВПХК после операции в течение 6 мес. развивается прогрессирование, в группе пациентов неблагоприятного прогноза этот показатель может достигать 50 % [3]. BILCAP — единственное проспективное исследование, продемонстрировавшее преимущество комбинированного подхода при билиарном раке. Результатом работы стало то, что профилактическое использование капецитабина после операции по поводу билиарного рака является стандартным подходом. Это позволило увеличить медиану ОВ до 51 мес. против 36,  $p = 0,028$  в общей группе наблюдения ( $n = 447$ ) при отсутствии значимой гетерогенности в зависимости от нозологии ( $p = 0,47$ ) в подгрупповом анализе [1]. Продолжаются исследования в попытках улучшить результаты лечения пациентов с таким диагнозом. С этой целью может быть использована предоперационная терапия, полученные результаты ретроспективного исследования свидетельствуют о превосходстве неoadъювантного подхода над адъювантным: среди больных с предоперационной терапией чаще выполнялись радикальные резекции (71,2 % против 61,6 %,  $p = 0,02$ ), медиана ОВ достигла 40,3 мес. против 32,8 мес.,  $p = 0,011$  среди пациентов с адъювантной терапией. При подгрупповом анализе положительное влияние неoadъювантного подхода сохранилось в когорте пациентов с ВПХК ( $p = 0,04$ ) [2].

Неoadъювантный подход имеет ряд недостатков. К ним относятся: необходимость морфологической верификации, вероятность прогрессирования заболевания во время проведения терапии, возможность развития серьезных по-

бочных эффектов химиотерапии, в т. ч. гепатотоксичности. У пациентов с признаками механической желтухи перед началом химиотерапии необходима коррекция биохимических показателей, что затягивает специфическое лечение. Вышеперечисленные факторы, а также отсутствие положительных проспективных работ по неoadъювантной терапии не позволяют рутинно назначать пациентам с резектабельной ВПХК предоперационное лечение, неoadъювантный подход возможен лишь в рамках исследований [4].

Комбинация гемцитабина и цисплатина является наиболее часто применимой схемой при распространенном билиарном раке с прогнозируемым профилем токсичности. Слабой стороной применения этой схемы является невысокая частота объективного ответа при холангиокарциноме — 19 %, риск прогрессирования — 21 % [7]. С одной стороны, решение этой проблемы очевидно — применить схему с большей частотой объективного ответа, добавляя к стандартному лечению наб-паклитаксел [11] или дурвалумаб [19]. С другой стороны, в случае прогрессирования после резекции резервы химиотерапии могут быть снижены в связи с ранее примененной многокомпонентной терапией. Альтернативным выходом является использование высоко частотой контроля заболевания при меньшем риске развития системных осложнений. В мета-анализе 2022 г. было показано, что при применении химиоинфузии в печеночную артерию у неоперабельных пациентов с ВПХК прогрессирование заболевания развилось у 2,3–10 % больных, это делает метод привлекательным для применения в неoadъювантном режиме [13].

В планируемом исследовании предоперационная химиотерапия, в т. ч. регионарная, будет проводиться с применением стандартных препаратов коротким курсом, значимого увеличения развития нежелательных явлений не ожидается. Короткий курс также снижает вероятность прогрессирования, которое могло бы привести к невозможности выполнить резекцию. Безопасность предоперационной химиотерапии будет оцениваться на основе анализа частоты и степени тяжести нежелательных явлений (NCI CTC v. 5).

На этапе хирургического лечения на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных будет оценена частота интра- и послеоперационных осложнений, в первую очередь, пострезекционная печёночная недостаточность, а также частота развития других осложнений, в т. ч. третьей степени и выше по градации Clavien-Dindo.

Будет оценена доля пациентов, не получивших хирургическое лечение, а также причина отказа в резекции.

Планируется оценить эффективность предоперационного лечения по данным обследования. На основании интраоперационных данных и патоморфологического исследования будет изучена частота радикальных резекций (первичная конечная точка), глубина инвазии, частота вовлечения соседних органов, степень патоморфологического ответа

Между подгруппами с системной и регионарной терапией будет отдельно, в зависимости от наличия регионарного компонента, проанализирован ряд показателей: профиль токсичности, противоопухолевый ответ, вид и частота послеоперационных осложнений, степень патоморфологического ответа, отдалённые результаты.

### Заключение

Безопасность и онкологическая целесообразность предоперационной терапии при резектабельной ВПХК не определена. Необходимо оценить её влияние на непосредственные и отдалённые результаты лечения, что и будет сделано в настоящем исследовании. Первичная конечная точка — частота выполнения радикальных операций, планируется достичь частоты R0 резекций в 95 %. Группа сравнения — пациенты, которым выполнена резекция печени без предоперационной химиотерапии, где частота R0 резекций составила 81,3 %. Также будут оценены безопасность режима перед резекцией печени, эффективность по данным обследования и морфологического заключения, и, кроме того, будет изучено влияние неoadъювантной терапии на отдалённые результаты. Комбинация гемцитабина и цисплатина выбрана для неoadъювантного режима ввиду отсутствия преимущества более современных схем в снижении риска прогрессирования при нерезектабельном билиарном раке. Внутри экспериментальной группы будет осуществлено сравнение эффективности и безопасности системной и регионарной терапии.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Этика

Представленный протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России 22.12.2022 г.

#### Финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-673. doi:10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
2. Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: A propensity score matched analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(8):1432-1438. doi:10.1016/j.ejso.2019.03.023.
3. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, et al. Very early recurrence after liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: considering alternative treatment approaches. *JAMA Surg.* 2020;155(9):823-831. doi:10.1001/jamasurg.2020.1973.
4. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100354. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100354.
5. Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018;105(7):848-856. doi:10.1002/bjs.10676.
6. Yoh T, Cauchy F, Le Roy B, et al. Prognostic value of lymphadenectomy for long-term outcomes in node-negative intrahepatic cholangiocarcinoma: A multicenter study. *Surgery.* 2019;166(6):975-982. doi:10.1016/j.surg.2019.06.025.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-81. doi:10.1056/NEJMoa0908721.
8. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8). doi:10.1056/EVIDoa2200015.
9. Cho Y, Kim TH, Seong J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(8):620-629. doi:10.1007/s00066-017-1128-7.
10. Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):318-24. doi:10.1245/s10434-012-2312-8.
11. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):824-830. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0270.
12. Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(8):1218-26. doi:10.1016/j.jvir.2013.03.019.
13. Holster JJ, El Hassnaoui M, Franssen S, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5528-5538. doi:10.1245/s10434-022-11439-x.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by



- the International Study Group of Liver Surgery (IS-GLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001.
16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
  17. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Подлужный Д.В., и др. Холангиоцеллюлярный рак: состояние проблемы и пути улучшения хирургического лечения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):30-37 [Patyutko Yul, Polyakov AN, Podluzhnyi DV, et al. Cholangiocellular cancer: the state of the problem and ways to improve the results of surgical treatment. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(12):30-37 (In Russ.)].
  18. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, et al. The impact of surgical margin status on long-term outcome after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):4020-8. doi:10.1245/s10434-015-4472-9.
  19. Бредер В.В., Ледин Е.В., Чубенко В.А., и др. Место дурвалумаба в терапии рака желчевыводящей системы. *Современная онкология*. 2022;24(4):407-412 [Breder VV, Ledin EV, Chubenko VA, et al. Place of durvalumab in the treatment of biliary tract cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;24(4):407-12 (In Russ.)]. doi:10.26442/18151434.2022.4.202006.

Поступила в редакцию 18.05.2023

Прошла рецензирование 13.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

### Сведения об авторах

\*Поляков Александр Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, email: Dr.alexp@gmail.com.

Гранов Дмитрий Анатольевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.

Загайнов Владимир Евгеньевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>.

Лядов Владимир Константинович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.

Ефанов Михаил Германович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>.

Базин Игорь Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>.

Поликарпов Алексей Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.

Лядова Марина Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.

Шумская Ирина Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>.

Францев Дмитрий Юрьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.

Шаповал Сергей Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.

Целоусова Лада Максимовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-2684>.

Подлужный Данил Викторович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.

\*Polyakov Alexander Nikolaevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, email: Dr.alexp@gmail.com.

Granov Dmitry Anatolyevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>.

Zagaynov Vladimir Evgen'evich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>.

Lyadov Vladimir Konstantinovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>.

Efanov Mikhail Germanovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0738-7642>.

Bazin Igor Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>.

Polikarpov Aleksey Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>.

Lyadova Marina Alexandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>.

Shumskaya Irina Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>.

Frantsev Dmitriy Yurevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.

Shapoval Sergey Vladimirovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>.

Tselousova Lada Maximovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-2684>.

Podluzhnyi Danil Viktorovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.



*Л.К. Добродеева, А.В. Самодова*

## Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями

ФГБУН ФИЦКИА РАН, г. Архангельск

*L.K. Dobrodeeva, A.V. Samodova*

### Adhesive Activity of Peripheral Venous Blood Leukocytes under *in Vitro* Conditions in Patients with Malignant Neoplasms

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk, the Russian Federation

**Цель.** Установить влияние концентраций внеклеточного пула кластеров дифференциации и аутоантител на адгезивные свойства мононуклеаров периферической венозной крови людей при злокачественных новообразованиях.

**Материал и методы.** В работе приводятся результаты иммунологического обследования онкологических больных (566) и практически здоровых лиц (103). В сыворотке крови определяли концентрации IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IgA, IgM, IgG, IgE, аутоантител к фосфолипидам, фосфатидиловой кислоте, двухцепочечной ДНК и ревматоидного фактора. Изучали также фенотипы лимфоцитов (CD3+, CD16+, CD23+, CD25+, CD54+, CD71+) и концентрации sCD71, sCD25, sCD23, sCD54.

Проведено изучение адгезивных свойств мононуклеаров *in vitro* лейкоцитарной взвеси венозной крови 67 онкологических больных и 23 практически здоровых лиц в возрасте 21–56 лет с параллельным иммунологическим обследованием.

**Результаты.** Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются низкой эффективностью фагоцитов и цитотоксических эффекторных клеток при активном антителообразовании с участием IgE и значительного спектра аутоантител. Низкий уровень активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров в периферической крови больных ассоциирован с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивной активности к стеклу лейкоцитов периферической крови больных связано с подавлением способности к расплыванию, экзофагии и ядерной активности. Слабая адгезия к стеклу мононуклеаров венозной крови больных связана с повышенными концентрациями в сыворотке крови молекул адгезии (sCD54), рецепторов к трансферрину (sCD71), интерлейкину-2 (sCD25) и FcII (sCD23), которые сбрасываются клеткой при чрезмерной их концентрации на мембране. Среди адгезированных мононуклеаров больных чаще регистрируются агрегаты клеток и кламатоз, рассматриваемые как признаки неэффективности цитотоксичности.

**Выводы.** Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются не только высоким уровнем гуморального ответа с участием IgE и значительного спектра аутоантител, но и низкой эффективностью цитотоксических эффекторных клеток и фагоцитов. Низкий уровень

**Aim.** To determine the influence of extracellular pool concentrations of cluster of differentiation and autoantibodies on adhesive properties of peripheral blood mononuclear cells in individuals with malignant neoplasms.

**Materials and methods.** The study presents the results of immunological examination of cancer patients (566) and practically healthy individuals (103). Concentrations of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IgA, IgM, IgG, IgE, autoantibodies to phospholipids, phosphatidic acid, double-stranded DNA and rheumatoid factor were determined in blood serum. Additionally, lymphocyte phenotypes (CD3+, CD16+, CD23+, CD25+, CD54+, CD71+) and concentrations of sCD71, sCD25, sCD23, and sCD54 were studied.

*In vitro* study of the adhesive properties of mononuclear cells in peripheral venous blood leukocyte suspensions of 67 cancer patients and 23 practically healthy subjects aged 21–56 years was carried out along with parallel immunological examination.

**Results.** Immune reactions to malignant neoplasms are characterized by low activity of phagocytes and cytotoxic effector cells, accompanied by the active production of antibodies that involve IgE and a wide range of autoantibodies. The low level of activity of phagocyte and cytotoxic peripheral blood mononuclear cells of patients is associated with the suppression of their adhesion to glass under *in vitro* conditions. Reduced adhesive activity to glass of leukocytes in peripheral blood of patients is associated with suppression of their spreading ability, exophagy, and nuclear activity.

Weak adhesion to glass of mononuclear cells in peripheral venous blood of patients is associated with increased concentrations of adhesion molecules (sCD54), transferrin receptors (sCD71), interleukin-2 (sCD25) and FcII (sCD23) in the blood serum, which are shed by the cell when their concentration on the membrane is excessive. Cell aggregates and clasmatosis, considered as signs of ineffective cytotoxicity, were more frequently registered among adhered mononuclear cells in patients.

**Conclusion.** Immune reactions to malignant neoplasms are characterized not only by a high level of humoral response involving IgE and a significant spectrum of autoantibodies but also by low efficiency of cytotoxic effector cells and phagocytes. The low level of activity of phagocytes and cytotoxic

активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров периферической крови больных взаимосвязан с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивных свойств мононуклеаров обусловлено сбрасыванием рецепторных структур с мембраны при чрезмерной перегрузке цитозоля клетки сигналами извне. Потеря адгезивных способностей мононуклеаров сопровождается увеличением частоты формирования агрегатов и класматоза.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования; лейкоциты; мононуклеары; адгезия; агрегация; класматоз; фагоцитоз; цитотоксичность; внеклеточные и мембранные рецепторы; шеддинг

**Для цитирования:** Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями. Вопросы онкологии. 2023;69(4):665–675. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675

## Введение

Антигены опухолевых клеток иммуногенны, вызывают иммунный ответ как по клеточному, так и по гуморальному типу [1]. Реакции противоопухолевого иммунитета обеспечиваются лейкоцитами, которые инициируют также все превентивные реакции. В реакциях защиты лейкоциты распознают не только факторы ядерной транскрипции, но и любые продукты с потенциальной способностью повреждения клетки.

Моноциты и гранулоциты разрушают опухолевые клетки путем экзоцитоза, фагоцитоза и антителозависимого цитолиза, индуцируя резистентность к трансплантации и снижая уровень приживления опухолевых клеток [2]. Эффективность противоопухолевой функции нейтрофилов зависит от наличия мембранных молекул адгезии и рецепторов к Fc (FcRIII-CD16; FcRII-CD23). Нейтрофильные гранулоциты способны к экстрацеллюлярному перевариванию и разрушению клеток с участием антител, комплемента и без них [3]. Натуральные киллеры и лимфоциты осуществляют цитолиз опухолевой клетки каскадом последовательно развивающегося выброса перфоринов, гранзимов, несколько позже — лимфотоксинов, а также путем антителозависимого цитолиза [4]. Но программирование эффекторных клеток после миграции в область неблагополучия происходит под влиянием клеток опухоли. Метаболизм опухолевых клеток создает особые условия микроокружения, которые отличаются гипоксией, ацидозом, трофической недостаточностью и повышением активных форм кислорода [5], что подавляет активность эффекторных клеток.

Подавляют индикацию и цитолиз опухолевых клеток различные ингибирующие молекулы (PD-1, LAG-3, TIM-3, TGF- $\alpha$ 1, TIGIT, CTLA4), секретируемые «истощенными» фенотипами иммунокомпетентных клеток [6]. Основными маркерами истощения противоопухолевой ак-

тивности мононуклеаров периферической крови пациентов является ассоциация с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. The decrease in adhesive properties of mononuclears is due to the shedding of receptor structures from the membrane when the cell cytosol is overloaded with external signals. The loss of adhesive abilities of mononuclears is accompanied by an increase in the frequency of aggregate formation and clasmatosis.

**Keywords:** malignant neoplasms; leukocytes; mononuclear cells; adhesion; aggregation; clasmatosis; phagocytosis; cytotoxicity; extracellular and membrane receptors; shedding

**For citation:** Dobrodeeva LK, Samodova AV. Adhesive activity of peripheral venous blood leukocytes under *in vitro* conditions in patients with malignant neoplasms. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):665–675. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675

тивности миелоидных и лимфоидных клеток считаются PD-1 и его лиганд PD-L1 [7]. Значительное содержание в составе микроокружения опухоли эффекторных клеток PD-L1+/PD-1+ ассоциировано с плохой выживаемостью больных при различной локализации рака. Экспрессия генов PD-1 воспроизводится различными клетками, в т. ч. иммунными (19–58 % образцов) и опухолевыми клетками в 13–17 % [8]. Известно, что PD-L1, взаимодействуя с CD80 антиген-презентирующих клеток, ингибирует экспрессию TCR-индуцируемых генов, подавляя эффекты T-клеток. Блокада PD-1 освобождает CD8+ и миелоидные клетки для реакции с неоантигенами при опухолях различного происхождения [9]. Эффективность блокады и гибели клеток PD-1+ в противоопухолевой защите, включая CD8+FoxP3+PD-1 T-лимфоциты и CD163+PD-L1 миелоидные клетки, клинически подтверждена [10]. IL-2 подавляет транскрипцию PD-1 и увеличивает активность CD8+ в отношении клеток, экспрессирующих PD-1 [11].

Однако снижение эффективности цитолитической активности лимфоидных и миелоидных клеток в очаге неблагополучия, в т. ч. и появление ингибирующих эффектов лизиса ингибиторных молекул PD-1, выявляется и при различных длительно протекающих инфекциях, в т. ч. COVID-19, ВИЧ-инфекциях, туберкулезе, саркоидозе и висцеральных микозах [12].

Адгезия клеток к любой относительно твердой поверхности является неспецифической общебиологической реакцией, индуцирующей активизацию функциональной активности, свойственную данной клетке. Изменения клеточной мембраны, которые происходят при адгезии, ассоциированы с такими же реакциями митохондриальных, ядерных и лизосомальных мембран. Таким образом, несмотря на то, что способ определения активности адгезии не является современным, информация, полученная при оценке адгезии, фактически дает интегральную оценку состояния всех мембран клетки, их



способности восприятия и проведения сигнала. Адгезия инициирует активизацию экзоцитоза, пиноцитоза, фагоцитоза, продукцию белков системы комплемента и простагландинов, белков острой фазы, а также пролиферацию и дифференцировку [13]. Межклеточные взаимодействия нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов являются инициирующей формой участия клеток, регулирующих гомеостаз, в превентивных реакциях и воспалении вне зависимости от этиологического фактора [14]. Повышение содержания в межклеточном пространстве и мембранах клеток крови медиаторов превентивных, регуляторных, воспалительных реакций и деградации их продуктов обуславливает активизацию процессов сбрасывания агрегированных структур с накоплением их в межклеточном пространстве и затруднениями их клиренса. Увеличение активности поверхностного протеолиза мембраны параллельно снижает образование цАМФ и подавляет скорость трансмембранного транспорта клетки [15]. Изменение скорости транспорта, снижение уровней цАМФ, вызываемые протеазами, дают основание полагать, что увеличение активности поверхностного протеолиза клетки, обеспечивает адаптивную регуляцию её активности по типу обратной связи.

В данной работе изучена адгезивная способность лейкоцитов венозной периферической крови больных при злокачественных новообразованиях в условиях *in vitro*, исключающих влияние опухоли в момент проведения реакции, а также сделана попытка выявить взаимосвязь активности адгезии и концентраций рецепторных структур в сыворотке крови.

## Материал и методы

Исследованы *in vitro* образцы лейкоцитарной взвеси венозной крови людей, обследованных в медицинской компании «Биолам», на предмет определения состояния противоопухолевого иммунитета до проведения лечения. Онкологический диагноз поставлен полноценным клинико-лабораторным обследованием в специализированном медицинском учреждении областного онкологического диспансера г. Архангельска. Обследование людей проводили с соблюдением норм и правил биомедицинской этики, утвержденных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) об этических принципах проведения медицинских исследований (протокол № 5 от 11.02.2022 комиссии по биомедицинской этике при ИФПА ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН).

В работе приводятся результаты иммунологического обследования больных (566) и практически здоровых лиц (103) для получения интегральной картины дефектов иммунной защиты при злокачественных новообразованиях. В сыворотке крови определяли концентрации цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона гамма (IFN- $\gamma$ ) и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) тест-наборами «BIOSOURGE», «Seramum

Diagnostica», «DR. Fooke Laboratoeien», а также циркулирующих иммунных комплексов ЦИК (C1q, C3d) и внеклеточных форм мембранных молекул sCD71, sCD251, sCD23, sCD54 реактивами «Bender MedSystems». Исследовали концентрации аутоантител (к фосфолипидам и фосфатилевой кислоте, к двухцепочечной ДНК (dsDNA) и ревматоидный фактор (анти IgG). Реакции ИФА учитывали с помощью иммуноферментного анализатора «Evolis» фирмы «Bio-RAD». Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью тест-набора «Реакомплекс» (г. Чита). Выделение мононуклеаров из периферической крови проводили по методу А. Воупн (1976). Изучали содержание фенотипов лимфоцитов в непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («МедБиоСпектр», «Сорбент», Москва) с оценкой результатов на проточном цитофлюориметре Erics XL (Beckman Coulter).

Для оценки адгезивной способности лейкоцитов в условиях *in vitro* изучена кровь 11 больных с не дифференцированным лимфолейкозом, 18 человек с диагнозами рак прямой кишки, 16 больных, страдающих раком желудка, и 22 больных со злокачественным новообразованием молочной железы. Для сравнения результатов изучения адгезии исследовали венозную периферическую кровь 23 практически здоровых лиц в возрасте 21–56 лет, не имевших на период обследования клинически выраженных проявлений болезни. Для оценки адгезивной способности лейкоцитов в условиях *in vitro* клеточную взвесь, полученную разделением венозной крови в градиенте плотности, разводили физиологическим раствором до концентрации 10<sup>4</sup> клеток/мл. Для определения жизнеспособности клеток к 4 каплям клеточной взвеси добавляли 1 каплю 2 % трипанового синего, через 2 мин. подсчитывали в камере Горяева неокрашенные жизнеспособные клетки; использовали для исследования взвеси, содержащие не менее 90 % живых клеток. Взвесь клеток в объеме 0,1 мл накрывали покровным стеклом и инкубировали в термостате 15 мин. в закрытых чашках Петри. После инкубации покровные стекла снимали, высушивали при комнатной температуре, фиксировали в фиксаторе Майн-Грюнвальд и окрашивали по Романовскому-Гимзе. В оставшейся на предметном стекле жидкости подсчитывали общее количество лейкоцитов в камере Горяева; разницу в концентрациях лейкоцитарной взвеси до инкубации и после засчитывали как концентрацию клеток, адгезированных на покровном стекле. Все изучаемые микроскопией параметры (уровень адгезированных клеток, содержащих ядрышки, фагосомы и вакуоли, а также агрегаты, ловушки и клазматоз, рис. 1-3) подсчитывали в % на 100 клеток [16].

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Проверку законов распределения значений иммунологических показателей выполняли с использованием статистического критерия Пирсона. Проверка нулевой гипотезы о равенстве всех средних в исследуемых группах осуществляли с использованием однофакторного дисперсионного анализа. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. По каждому из перечисленных показателей рассчитаны параметры описательной статистики (M — среднее арифметическое значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение, m — стандартная ошибка среднего, r — коэффициент корреляции, Md — медиана, R — размах, W — коэффициент вариации, границы 95 %-го доверительного интервала, r — коэффициент корреляции). Критическим уровнем значимости (p) считали 0,05.



**Результаты**

При злокачественных новообразованиях очень высок уровень дефектов иммунной защиты (схема).

Наличие дефицита содержания в периферической венозной крови цитотоксических лимфоцитов и активных фагоцитов у пациентов со злокачественными новообразованиями обуславливает существенные отклонения в системе взаимосвязанных иммунных параметров от известной нормы. Комплексная геометрическая интерпретация интегральной оценки иммунного статуса дает возможность зрительно оценить графическое изображение матриц функционального состояния иммунитета больных с онкологическими заболеваниями в полярной системе координат (Травникова О.Е., 2009). Каждый вектор соответствует отдельному иммунологическому параметру, длина радиус-вектора определена значением ранга конкретной характеристики.

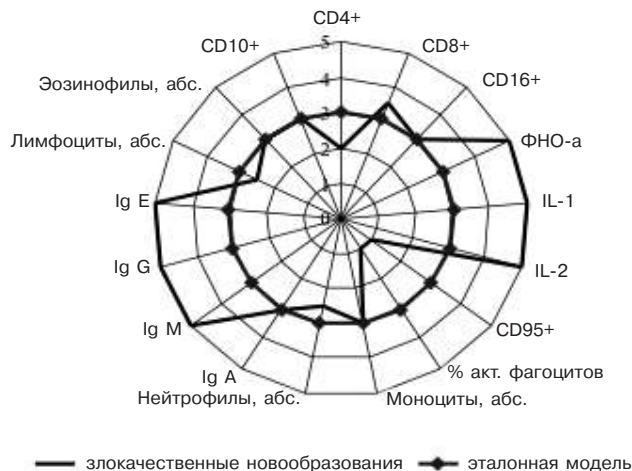


Схема. Интегральная геометрическая интерпретация модели интегральной оценки содержания изучаемых в крови параметров иммунного статуса больных при злокачественных новообразованиях (Травникова О.Е., 2009)

**Таблица 1. Количество обследованных лиц / % выявления частоты регистрации недостаточности иммунной защиты у больных**

Локализация, стадия	К-во лиц	Содержание							
		CD8+ > 0,4 × 10 <sup>9</sup> кл/л	CD16+ > 0,4 × 10 <sup>9</sup> кл/л	Нейтрофилы < 2 × 10 <sup>9</sup> кл/л	Активных фагоцитов < 50 %				
Рак желудка I-II стадии	52	23	44,23	21	40,38	36	69,23	48	92,3
Рак желудка III-IV стадии	93	85	91,40	76	81,72	49	52,69	65	71,43
Рак прямой кишки I-II стадии	48	22	45,83	25	52,08	33	68,75	37	77,08
Рак прямой кишки III-IV стадии	81	75	92,59	68	83,96	66	81,48	73	90,12
Рак матки	129	79	61,24	64	49,62	58	44,96	77	59,69
Рак молочной железы	163	85	52,15	75	46,01	63	38,65	89	54,60
Практически здоровые люди	103	21	20,39	16	16,53	17	16,61	19	18,45

**Таблица 2. Содержание внеклеточного пула сигнальных молекул и аутоантител в периферической венозной крови (M ± m и % частоты повышенных концентраций)**

Параметры	Практически здоровые (n = 110)		Рак желудка (n = 103)		Рак толстой кишки (105)	
	M±m	к-во /% повышенных	M±m	к-во /% повышенных	M±m	к-во /% повышенных
sCD71, нг/мл	707±53	17/15,45	3185±285 ***	67/ 65,04	3169±0,04***	69 /65,71
CD71+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,49±0,04	6 /5,45	0,42±0,06	13/ 11,82	0,45±0,07	16 /15,24
Трансферрин, г/л	2,34±0,11	21/19,09	6,23±0,18**	56/54,36	5,31±0,15**	59 /56,19
sCD25, нг/мл	2,42±0,14	9/8,18	11,23±0,18 ***	52 /50,49	11,28±0,16***	56 /54,37
CD25+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,52±0,05	8/6,36	0,66±0,07	21 /20,39	0,69±0,06	18 /17,14
IL-2, пг/мл	3,67±0,15	5/4,55	12,51±0,43 **	29 /28,16	18,92±0,36 **	32 /30,48
sCD23, нг/мл	46,53±3,53	9/ 8,18	185,2±0,85 ***	57 /55,34	193,7±0,94***	62 /59,05
CD23+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,32±0,06	10/9,09	0,68±0,09*	18 /17,48	0,63±0,11*	19 /18,09
IgE >100 МЕ/ мл	33,89±0,94	23/11,82	127,9±3,684***	46 /44,66	146,5±2,83***	61 /58,09
Анти ФЛ, IgM, МЕ /мл	4,28±0,05	5 /4,45	9,23±0,11**	26 /26,21	10,23±0,13**	36 /34,29
Анти ФЛ, IgG, МЕ/мл	3,34±0,05	8 /7,27	18,21±0,09***	27 /28,24	8,75±0,09**	31 /29,52
К фосфат. к-те, IgG МЕ/мл	6,32±0,22	18/16,36	22,85±0,09***	42 /40,78	21,55±0,14***	56 /53,33
Ds DNA, МЕ/мл	41,39±0,14	12/ 10,9	54,31±1,19***	56 /54,36	62,75±1,12***	75 / 71,43
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	2,48 ±0,09	13 /11,82	12,43±0,26***	49/ 47,57	15,89±0,21***	65/61,90
sCD54, нг/мл	179,81±2,46	19/ 17,27	228,29±4,53***	58 /56,31	249,81±5,42***	66 / 62,85

Примечание: \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

Снижение содержания циркулирующих цитотоксических моноклеаров у больных регистрируется на фоне чрезвычайного увеличения концентрации в сыворотке крови цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-2, а также иммуноглобулинов, в т. ч. IgE. Снижение концентрации эффекторных клеток и частота регистрации их дефицита не только значительны при новообразованиях, но и возрастают почти в 2 раза при усугублении заболевания метастазами (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты изучения концентраций сигнальных молекул внеклеточного пула и клеток с их мембранным нахождением, а также иммуноглобулинов и аутоантител.

Установлено, что в крови у больных при раке желудка и раке толстой кишки выше по сравнению с группой практически здоровых людей содержание сывороточных молекул sCD71, sCD25, sCD23, sCD54, а также концентрации аутоантител, IgE и ревматоидного фактора. Частота выявления повышенных концентраций в сыворотке крови сброшенных рецепторов при новообразованиях возрастает в 4–6 раз ( $p < 0,01-0,001$ ), частота повышенных концентраций IgE и аутоантител — в 3–7 раз. Уровень повышенных концентраций ревматоидного фактора в крови у больных был в 3–16 раз выше, особенно при раке толстой кишки.

**Таблица 3. Состав адгезированных лейкоцитов венозной крови человека в условиях in vitro (M ± m, %)**

Исследуемые параметры	Лейкоциты практически здоровых	Лейкоциты венозной крови больных				
		лимфолейкоцитом	лимфогранулематозом	раком прямой кишки	раком желудка	раком молочной железы
Общее к-во лейкоцитов, 10 <sup>4</sup> кл/мл	6,7±0,45	6.1±0,68	6.4±0,36	6.5±0,47	6,4 ±0,48	6.6±0,39
Адгезированные, %; в том числе:	37,5±2,4 **	23,4±1,8	22,9±1,6	21,8±1,8	22,4±2,3	23,2±2,2
Лимфоциты	18,8±1,2**	8,7±1,8	12,1±1,6	16,7±1,5	12,3±1,2	12,2±1,3
Моноциты	18,2±1,5 **	14,4±1,2	9,5±1,1	9,3±1,7	9,6±1,6	10,6±1,6
Нейтрофильные гранулоциты	0,5±0,06	0,3±0,01	0,7±0,05	0,6±0,08	0,5±0,03	0,4±0,04
Агрегаты клеток,%	19,4±1,3 **	29,6±1,2	28,2±1,9	24,3±1,7	34,2±1,8	30,7±1,7
Адгезированные л-ты, 10 <sup>4</sup> кл/мл	2,5±0,31 **	1,43±0,53	1,53±0,35	1,41±0,19	1,43 ±0,16	1,63±0,15
Лимфоцит	1,33±0,05**	0,57±0,04	0,76±0,05	0,65±0,03	0,67 ±0,05	0,79±0,04
Моноциты	0,67±0,03**	0,41±0,07	0,32±0,04	0,28±0,02	0,26 ±0,04	0,34±0,02
Нейтрофильные гранулоциты	0,01±0,002**	0,04±0,003	0,03±0,003	0,12±0,01	0,07±0,005	0,08±0,006

Примечание: \*\* $p < 0,01$  — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

**Таблица 4. Частота выявления морфологических признаков функциональной активности моноклеаров венозной крови (% , M ± m)**

Исследуемые параметры, %	Лейкоциты крови здоровых людей	Лейкоциты крови больных				
		лимфолейкоцитом	лимфогранулематозом	раком прямой кишки	раком желудка	раком молочной железы
<b>Моноциты</b>						
Распластывание	85,7±5,3	26,4±1,9***	34,2±2,9**	36,9±3,4**	25,3±1,7***	47,63±3,6**
Вакуоли	35,7±1,7	30,7±2,4*	25,3±2,9**	31,4±2,7*	33,5±3,1*	29,4±2,6**
Фагосомы	60,7±5,3	43,1±3,5**	57,3±3,6*	42,3±3,2**	44,6±3,7**	49,3±4,1*
Ядрышки	49,6±6,3	36,7±4,5**	25,9±3,4***	22,3±4,2***	29,7±4,6**	32,3±4,8**
Ловушки	4,6±2,3	1,9±0,2**	2,2±0,4**	2,3±0,5**	2,7±0,3*	2,9±0,2*
Клазматоз	3,8±0,7	4,4±0,3*	4,5±0,2**	4,9±0,5**	5,8±0,4***	5,9±0,6***
<b>Лимфоциты</b>						
Распластывание	73,6±3,8	23,6±1,3***	24,7±1,5***	27,8±2,3***	22,5±2,1***	31,8±2,6***
Вакуоли	25,6±1,5	19,5±2,2**	21,5±1,8*	26,6±2,3	22,8±2,6	24,3±1,8
Ядрышки	67,8±6,3	29,6±4,2**	34,7±4,5**	33,8±5,2**	39,9±4,3**	42,3±4,6**
Ловушки	2,3±0,1	1,2±0,3**	1,2±0,4*	1,1±0,2**	1,9±0,5*	1,5±0,2*
Клазматоз	2,1±0,2	3,9±0,2**	3,6±0,4**	4,1±0,3***	4,9±0,2***	4,5±0,5**

Примечание: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  — достоверность различий при сравнении с группой практически здоровых лиц

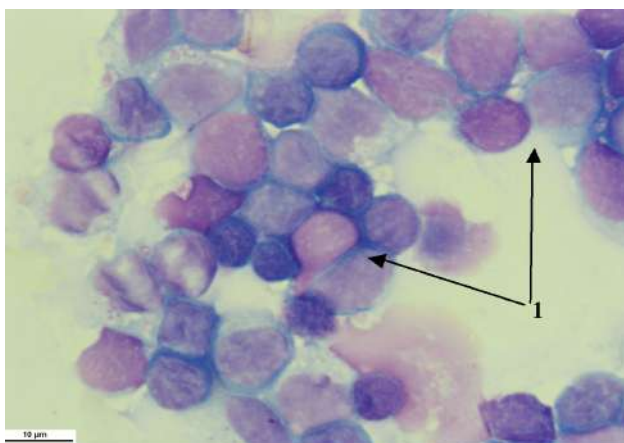


Рис. 1. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000; 1 — агрегаты

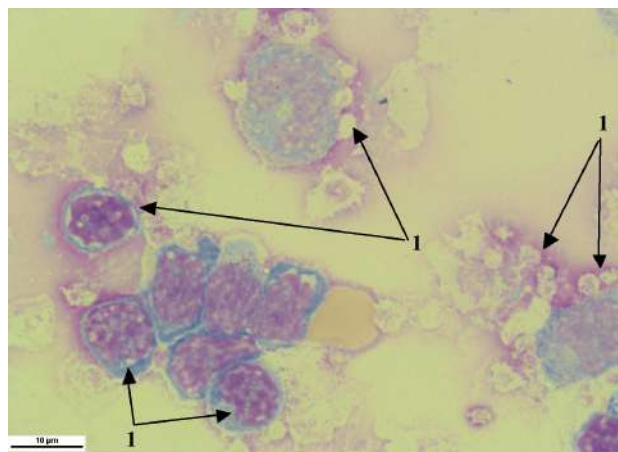


Рис. 2. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000. Ядрышки и фагосомы

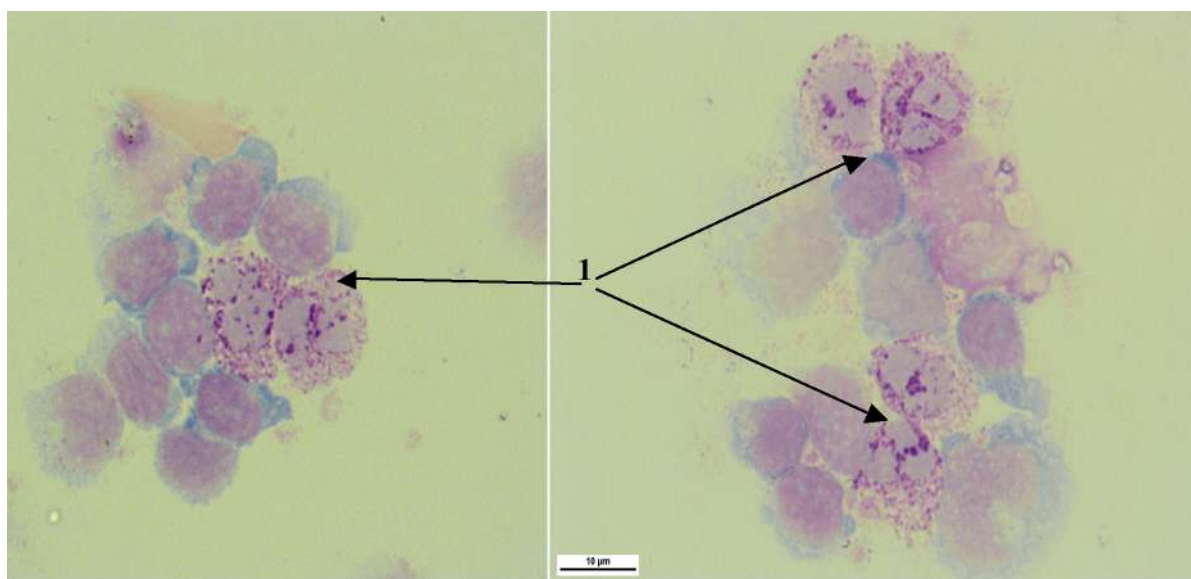


Рис. 3. Адгезия мононуклеаров периферической венозной крови к стеклу. Окраска по Романовскому Гимзе. × 1000; 1 — дегрануляция

Уровень адгезии к стеклу лейкоцитов венозной крови больных в условиях *in vitro* в 1,6–1,8 раза ниже ( $p < 0,05-0,01$ ), чем таковой у практически здоровых лиц. Снижение абсолютного содержания адгезированных к стеклу лимфоцитов и моноцитов при онкопатологии статистически достоверно ( $p < 0,01-0,001$ ). Потеря способности к адгезии лимфоцитов в 2 раза особенно выражена при лимфолейкозе ( $p < 0,01$ ). Снижение абсолютного содержания адгезированных моноцитов более выражено при солидных опухолях; наиболее низкие уровни адгезии моноцитов установлены при раке желудка и раке прямой кишки ( $p < 0,05$ ). Нейтрофильные гранулоциты в исследуемой лейкоцитарной взвеси составляли 1,42–3,08 % от общего содержания клеток, уровень адгезированных нейтрофилов находился в пределах 0,3–0,7 %. И, тем не менее, различия адгезивной способности нейтрофилов лейкоцитарной взвеси больных и практически здоровых лиц

были статистически достоверными в случаях солидных опухолей ( $p < 0,05$ ) (табл.3).

Наиболее выраженные различия функциональной активности адгезированных лейкоцитов (табл. 4) установлены по признаку распластывания клеток по поверхности стекла: % распластанных клеток лейкоцитарной взвеси больных людей, т. е. клеток с увеличением поверхности от 2 до 5 раз, был фактически в 2–3,2 раза ниже. Частота распластывания моноцитов венозной крови больных и практически здоровых лиц ( $p < 0,01-0,001$ ) выше по сравнению с таковой среди лимфоцитов.

Прикрепление клетки к твердой поверхности ассимилировано с выбросом биологически активных субстанций, характерных для специфической функции клетки, который проявляется появлением пустых лизо- и фагосом различного размера, похожих на вакуоли [17]. Частота выявления таких вакуолей в цитоплазме моноцитов крови больных была ниже, чем в группе

сравнения. Подобная закономерность выявлена и в отношении частоты регистрации фагосом в цитоплазме адгезированных к стеклу моноцитов ( $p < 0,01$ ).

Достоверность снижения активности экзотоза лимфоцитами больных установлена при лимфоме и лимфогранулематозе ( $p < 0,05-0,01$ ). Выявлено снижение в 1,5–2 раза частоты регистрации лимфоцитов с наличием ядрышек в крови больных ( $p < 0,05-0,01$ ), что свидетельствует о снижении возможности инициации пролиферативных процессов [18]. Признаки дегрануляции с внеклеточным расположением гранул фагосомальных или лизосомальных ферментов наблюдали у 20–33 % адгезированных клеток; убедительных данных о значимых различиях частоты регистрации дегранулирующих адгезированных к стеклу клеток крови больных не получено; также как не установлено различий в появлении этого признака в зависимости от места локализации опухоли.

Итак, установлено снижение адгезии к стеклу лимфоцитов и моноцитов венозной периферической крови больных со злокачественными новообразованиями. Снижение адгезивной активности к стеклу моноцитов и лимфоцитов периферической крови больных с онкологическими заболеваниями проявляется низким уровнем распластывания клеток, экзофагии и ядерной активности. При онкопатологии выше уровни агрегации и клазматоза (1,5–1,8 раза;  $p < 0,01-0,0001$ ).

### Обсуждение

Адгезия клеток к любой относительно твердой поверхности является общебиологической наиболее древней реакцией, индуцирующей функциональную активность, свойственную данной клетке. Оценка адгезии отмытых лейкоцитов периферической крови больных, *in vitro* при отсутствии в реакционных условиях опухолевых клеток и плазмы фактически исключает влияние опухоли и продуктов её метаболизма во время реакции. Можно предполагать, что подавление адгезии лейкоцитов крови больных предопределено. Ингибция адгезии наиболее тесно связана со снижением активности распластывания клеток по стеклу ( $r = 0,74$ ). Распластывание происходит на фоне повышения текучести клеточных мембран за счет обогащения их ненасыщенными жирными кислотами и агрегации на поверхности мембраны различных рецепторных структур [19]. Изменение формы клетки при распластывании с увеличением её тактильной поверхности в десятки раз обеспечивается группированием на мембране различных поверхностных мембранных структур, рецепторов, кластеров дифферен-

циации, костимулирующих молекул и лигандов. Сшивание мембранных рецепторных структур, их агрегация и перераспределение делает доступными для взаимодействия активные центры гликопротеинов клеточной мембраны. Изменение адгезивных свойств и агглютинабельности клеток связаны с митозом, снижением контактного торможения, вирусной трансформацией и малигнизацией.

Снижение функциональной эффективности лейкоцитов не является специфическим фактором при новообразованиях, скорее всего, подобная инерция формируется в результате накопления продуктов длительной активации различных превентивных и регуляторных механизмов по восстановлению гомеостаза. Биологическая активность клеточных мембран предопределяет адсорбцию на ней самых различных структур и формирование их комплексов. Множественные неродственные пептиды могут связываться с одним и тем же сайтом антитела путем взаимодействия с разными наборами частично совпадающих остатков, обуславливая перекрестную реактивность аутоантител [20]. Связывание идет рецепторами для Fc и C3, C1, а также частицами, нагруженными их фрагментами [14]. В клетках многих типов различные интегральные белки наружного слоя мембраны способны образовывать агрегаты, обнаруживая сходность распознающей способности с таковой у антител и фрагментов их деградации [21]. Чем выше концентрация сывороточных молекул, способных к агрегированию, тем выше и их содержание на мембране клеток, контролирующих гомеостаз. Гиперусиление нормальных контролирующих механизмов может доходить до такой степени, что наступает резкое нарушение в экспрессии генов определенных продуктов с резким повышением их концентрации в межклеточной среде и на мембране клеток крови. Такая ситуация становится опасной для клетки из-за лизиса ферментными системами межклеточной среды и крови, поэтому клетка сбрасывает агрегаты путем активации мембранных протеиназ.

Частота выявления повышенных концентраций в сыворотке крови сброшенных рецепторов при новообразованиях возрастает в 4–6 раз ( $p < 0,01-0,001$ ). Известно, что повышение экспрессии гена рецептора к трансферрину и, соответственно, сбрасывание CD71 в межклеточную среду, происходит во всех случаях необходимости дополнительного поступления в клетку железа. Вероятно, поэтому трансферриновый рецептор наиболее активно формируется на быстро делящихся клетках, как нормальных, так и опухолевых. Повышение экспрессии гена рецептора трансферрина характерно для тканей, с высоким цитотоксическим потенциалом в очагах



воспаления с резким увеличением потребления кислорода, гликолитической активности, образования лактата и увеличения количества лизосом [22]. Увеличение содержания трансферриновых рецепторов фактически отражает реакцию активизации окислительных процессов дополнительным поступлением железа, как специфического активатора каталазы и пероксидазы крови, цитохромоксидазы и цитохрома С в тканях. Трансферрин, осуществляя распределение железа в организме, является связующим звеном метаболических циклов плазма-красный костный мозг-эритроциты-плазма, гемоглобин-плазма, плазма-миоглобин и железосодержащие ферменты-плазма. Но чрезмерное увеличение содержания внеклеточных рецепторов к трансферрину может обусловить неэффективность транспортного перераспределения железа, как специфического активатора каталазы и пероксидазы крови, цитохромоксидазы и цитохрома С в тканях.

Активный синтез IL-2, который обеспечивает пролиферативный ответ CD4+ и CD8+, происходит только после появления мембранного CD71 [23]. Таким образом, шеддинг CD71 и CD25 и повышение их содержания во внеклеточном пуле при чрезмерном выражении шеддинга может снижать уровень клеточно-опосредованного лизиса клеток.

Взаимосвязь ингибиции адгезии лейкоцитов и повышенных концентраций IgE была слабой, но статистически достоверной ( $r = -0,56$ ); фактически, такой же результат получен относительно влияния концентраций sCD23 на уровень адгезии мононуклеаров ( $r = -0,58$ ). CD23 является одним из рецепторов к FcIg (FcRII), имеются сведения о преимуществе связывания этим рецептором IgE. IgE, в отличие от антител других классов, способны распознавать конформационные эпитопы белков, тогда как антитела других классов определяют только линейные [24]. Эта способность обуславливает реакции антителозависимой цитотоксичности даже в тех случаях, когда антигена очень мало. Реагиновая реакция усиливается во много раз присоединением активизации базофилов, тучных клеток и эозинофилов, секретирующих наиболее мощный комплекс цитокинов и вазомоторных аминов [25]. Участие IgE в развитии патологических реакций означает более жесткую реакцию антителозависимой цитотоксичности, которая происходит практически мгновенно. Можно полагать, что через IgE эффекторные клетки реализуют более высокий потенциал антителозависимой цитотоксичности. Степень выраженности данной защитной реакции зависит от концентрации реагинов, количества и спектра медиаторов, выделяемых вовлеченными в данный процесс клетками. Гипертрофированный ответ обуславливает переход

защитной реакции в патологический процесс с повреждением тканей. При онкопатологии повышенные концентрации IgE выявляются в 45–64 % с нарастанием по мере увеличения стадии болезни [26]. Включение гиперэргических реакций в комплексе защитных при злокачественных новообразованиях, с одной стороны, повышает их эффективность, но с другой, увеличивает риск патологического разрушения тканей. Повышение активности шеддинга CD23 и чрезмерные концентрации sCD23 отражают степень этого риска [27].

CD54 (ICAM-1) является лигандом LEA-1, обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиоцитам, связывание с лигандами ICAM-1 на поверхности эндотелия, активирует хемокиновые рецепторы, обеспечивает их миграцию и хемотаксис. sCD54 ингибирует эффекторные функции эффекторных клеток [28]. Повышение концентрации sCD54 в крови у онкологических больных ассоциировано с агрегацией лимфоцитов и моноцитов ( $r = 0,73$  и  $0,75$ ). Связь уровня агрегации лейкоцитов с увеличением концентрации sCD54 объясняется способностью молекул адгезии повышать общую avidность взаимодействия реагирующих структур и формировать образование агрегатов и конгломератов клеток даже без участия антигенреактивных структур [14]. Но увеличение содержания в сыворотке крови sCD54 больных более 300 нг/мл ассоциировано уже со снижением адгезии лейкоцитов ( $r = -0,65$ ). Следует отметить, что содержание молекул адгезии увеличивается не только при опухолевых процессах, но и при различных воспалительных реакциях, инфекциях и аутоиммунных болезнях.

Агрегаты клеток образуются в условиях увеличения поверхностного клеточного натяжения, что происходит при снижении содержания мембранных рецепторных структур и выделения клетками агрегата ферментов с повреждающим эффектом [29].

Увеличивают активность формирования агрегатов лейкоцитов повышение концентраций мембранных, свободных молекул адгезии, интегринов, костимулирующих молекул и фрагментов Fc Ig разных классов [30]. Иммуноглобулины различных классов, агрегируемые на поверхности клетки, усиливают, пролонгируют процесс сшивания рецепторов через агрегацию Fc, тем самым активируют плазменные протеолитические системы, усиливая формирование агрегатов и их лизис [31].

Уровень формирования агрегатов фактически отражает риск возможной необратимости агрегации лейкоцитов, что ведет к различным проблемам регуляции гомеостаза [32]. Чрезмерная агрегация клеток крови может провоцировать

гемолиз и лейкопению, нарушения свертывания крови, являясь патогенетическим механизмом сосудистого лейкостаза, интерстициального отека, гиперэргических реакций. Известно, что агрегация ассоциирована со снижением способности к контактному торможению движения и митоза клетки [33].

Клазматоз, так же, как и шеддинг, избавляет клетки от излишних рецепторных структур. Такая необходимость возникает при значительном повышении содержания в крови первичных и вторичных медиаторов воспаления [34] и активизации ферментных систем плазмы крови [14]. Появление клазматоза, фактически, свидетельствует о перегрузке цитозоля клетки сигналами извне и отражает сбрасывание клеткой потенциально опасных для неё субстанций [16].

Увеличение частоты формирования ловушек также является признаком неэффективности пристеночного переваривания, пиоцитоза и фагоцитоза в организме [35]. Таким образом, повышение активности формирования ловушек, агрегатов и клазмацитоза мононуклеарами крови больных отражает, на наш взгляд, недостаточность эффекторной функции этих клеток при онкопатологии. Накопление аномальных уровней иммуноглобулинов, аутоантител, структур, подобных иммуноглобулинам, сигнальных и ко-стимулирующих молекул и продуктов их деградации в межклеточном пространстве ограничивают эффект рецепторного проведения сигналов [36].

Итак, снижение адгезивной способности мононуклеаров периферической крови больных со злокачественными новообразованиями происходит в результате сбрасывания с мембраны чрезмерных концентраций рецепторных структур. Подавление адгезии к стеклу мононуклеаров венозной крови больных ассоциировано с повышенными концентрациями в сыворотке крови молекул адгезии (sCD54), рецепторов к трансферрину (sCD71), интерлейкину-2 (sCD25) и FcII (sCD23), а также IgE, аутоантител (к фосфолипидам, двухспиральной ДНК и к IgG). Поскольку изменения клеточной мембраны при активации мембранного протелиоза обуславливают реакции во всех мембранах клетки, снижение адгезивных свойств клеток регуляторов гомеостаза интегрально отражает и функциональную недостаточность.

### Заключение

Иммунные реакции на злокачественные новообразования характеризуются высоким уровнем гуморального ответа с участием IgE и значительного спектра аутоантител, но низкой эффективностью цитотоксических эффекторных

клеток и фагоцитов. Низкий уровень активности фагоцитов и цитотоксических мононуклеаров периферической крови больных взаимосвязан с подавлением их адгезии к стеклу в условиях *in vitro*. Снижение адгезивных свойств мононуклеаров обусловлено сбрасыванием рецепторных структур с мембраны при чрезмерной перегрузке цитозоля клетки сигналами извне. Потеря адгезивных способностей мононуклеаров сопровождается увеличением частоты формирования агрегатов и клазматоза.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований, № гос. регистрации 122011800217-9.

### ЛИТЕРАТУРА

- Weinberg RA. The Biology of Cancer. Garland Science. 2006;497. doi:10.1201/9780429258794.
- Мальцева В.Н., Фахчева Н.В., Сафронова В.Г. Мононуклеарные лейкоциты мышей с удаленной опухолью индуцируют резистентность к трансплантации опухолевых клеток животных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009;148(7):100-102 [Malteva VN, Fahcheva NV, Safronova VG. Mononuclear leukocytes of mice with a removed tumor induce resistance to transplantation of tumor cells of animals. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009;148(7):100-102 (In Russ.)].
- Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., и др. Нейтрофилокины и морфофункциональное состояние циркулирующих нейтрофилов при опухолях яичника. Российский иммунологический журнал. 2021;2(3):355-362 [Abakumova TV, Gening TP, Gening SO, et al. Angiogenic potential of circulating blood neutrophils in endometrial cancer. Russian Journal of Immunology. 2021;23(2):339-44 (In Russ.)]. doi:10.15789/1563-0625-APO-2163.
- Kurilin VV, Kulirov EV, Sokolov AV, et al. Effect of antigen-primed dendritic cell –based immunotherapy on antitumor cellular immune response in patients with colorectal cancer. Russian Journal of Immunology. 2021;23(4):963-968. doi:10.15789/1563-0625-EOA-2251.
- Rao D, Verburg F, Renner K, et al. Metabolic profiles of regulatory T cells in the tumour microenvironment. Cancer Immunol Immunother. 2021;70(9):2417-2427. doi:10.1007/s00262-021-02881-z.
- Berbers RM, van der Wal MM, van Montfrans JM, et al. Chronically activated T-cells retain their inflammatory properties in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2021;41(7):1621-1632. doi:10.1007/s10875-021-01084-6.
- Шевченко Ю.А., Кузнецова М.С., Хантакова Ю.Н., и др. Особенности количественной экспрессии рецепторов Checkpoint-молекул PD-1 и T1M-3 НА CD4+ И CD8+ Т-клетках при раке молочной железы разной степени прогрессии. Медицинская иммунология. 2021;4:865-870 [Shevchenko YuA, Kuznetsova MS, Khantakova YuN,

- et al. Quantitative expression features of PD-1 and TIM-3 Checkpoint molecule receptors on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells in breast cancer of varying progression degrees. *Russian Journal of Immunology*. 2021;23(4):865–70 (In Russ.]). doi:10.15789/1563-0625-qef-2239.
8. Hazim A, Majithia N, Murphy SJ, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression between invasive and lepidic components of lung adenocarcinomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2651-2656. doi:10.1007/s00262-021-02883-x.
  9. Do KT, Manuszak C, Thrash E, et al. Immune modulating activity of the CHK1 inhibitor prexasertib and anti-PD-L1 antibody LY3300054 in patients with high-grade serous ovarian cancer and other solid tumors. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(10):2991-3000. doi:10.1007/s00262-021-02910-x.
  10. Berry S, Giraldo NA, Green BF, et al. Analysis of multispectral imaging with the AstroPath platform informs efficacy of PD-1 blockade. *Science*. 2021;372(6547):eaba2609. doi:10.1126/science.aba2609.
  11. Wang G, Tajima M, Honjo T, et al. STAT5 interferes with PD-1 transcriptional activation and affects CD8<sup>+</sup> T-cell sensitivity to PD-1-dependent immunoregulation. *Int Immunol*. 2021;33(11):563-572. doi:10.1093/intimm/dxab059.
  12. Zhao C, Hu X, Xue Q, et al. Reduced counts of various subsets of peripheral blood t lymphocytes in patients with severe course of COVID-19. *Bull Exp Biol Med*. 2022;172(6):721-724. doi:10.1007/s10517-022-05464-9.
  13. Meltzer MS, Macrophage activation for tumor cytotoxicity: characterization of priming and trigger signals during lymphokine activation. *J Immunol*. 1981;127(1):179–183. doi:10.4049/jimmunol.127.1.179.
  14. Jandl JH, Tomlinson AS. The destruction of red cells by antibodies in man. II. Pyrogenic, leukocytic and dermal responses to immune hemolysis. *J Clin Invest*. 1958;37(8):1202-28. doi:10.1172/JCI103710.
  15. Lokshina LA. Plasma membrane proteinases from lymphoid cells and their biological functions. *Bioorg Chem*. 1998;24(5):323-31.
  16. Avrameas S, Leduc EH. Detection of simultaneous antibody synthesis in plasma cells and specialized lymphocytes in rabbit lymph nodes. *J Exp Med*. 1970;131(6):1137-68. doi:10.1084/jem.131.6.1137.
  17. Thorne EG, Kölsch I, Schwartzmann N, et al. In vivo effects of lymphokines: An ultrastructural study. *Clin Res*. 1975;23:455a.
  18. Zölzer F, Hon Z, Skalická ZF, et al. Micronuclei in lymphocytes from radon spa personnel in the Czech Republic. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(6):629-33. doi:10.1007/s00420-012-0795-z.
  19. Smolen JE, Shohet SB. Remodeling of granulocyte membrane fatty acids during phagocytosis. *J Clin Invest*. 1974;53(3):726-34. doi:10.1172/JCI107611.
  20. Leo J. Информационное многообразие как новый механизм перекрестной реактивности аутоантител. Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии. М. 2008:66-72 [Leo J. Information diversity as a new mechanism of autoantibody cross-reactivity. *Immunophysiology. Natural autoimmunity in norm and pathology*. М. 2008:66-72 (In Russ.)].
  21. Mareeva T, Martinez-Hackert E, Sykulev Y. How a T cell receptor-like antibody recognizes major histocompatibility complex-bound peptide. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29053-9. doi:10.1074/jbc.M804996200.
  22. Greaves MF, Hariri G, Newman RA, et al. Selective expression of the common acute lymphoblastic leukemia (gp 100) antigen on immature lymphoid cells and their malignant counterparts. *Blood*. 1983;61(4):628-39. doi:10.1182/blood.v61.4.628.628.
  23. Steenblock ER, Fadel T, Labowsky M, et al. An artificial antigen-presenting cell with paracrine delivery of IL-2 impacts the magnitude and direction of the T cell response. *J Biol Chem*. 2011;286(40):34883-92. doi:10.1074/jbc.M111.276329.
  24. Bøgh KL, Nielsen H, Eiwegger T, et al. IgE versus IgG4 epitopes of the peanut allergen Ara h 1 in patients with severe allergy. *Mol Immunol*. 2014;58(2):169-76. doi:10.1016/j.molimm.2013.11.014.
  25. Maurer D, Ebner C, Reininger B, et al. The high affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol*. 1995;154(12):6285-90. doi:10.4049/jimmunol.154.12.6285.
  26. Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю. Иммунные реакции в зависимости от стадии онкологического заболевания. Якутский медицинский журнал. 2022;78(2):60-63 [Dobrodeeva LK, Patrakeeva VP, Strekalovskaya MYu. Dependence of immune reactions on the stage of oncological disease. *Yakut Medical Journal*. 2022;78(2):60-63 (In Russ.)]. doi:10.25789/YMJ.2022.78.16.
  27. Samodova AV, Dobrodeeva LK. Role of shedding in the activity of immunocompetent cells with reagin protection mechanism. *Human Physiology*. 2012;38(4):114-20.
  28. Melis M, Pace E, Siena L, et al. Biologically active intercellular adhesion molecule-1 is shed as dimers by a regulated mechanism in the inflamed pleural space. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(8):1131-8. doi:10.1164/rccm.200207-6540C.
  29. Salvin SB, Sell S, Nishio J. Activity in vitro of lymphocytes and macrophages in delayed hypersensitivity. *J Immunol*. 1971;107(3):655-62. doi:10.4049/jimmunol.107.3.655.
  30. Перфильева Ю.В., Аббаллов А., Кустова Е.А., Урозалиева Н.Т. Экспрессия маркеров адгезии CD621, CD44, CXCR4 на НК клетках. Цитокины и воспаление. 2012;11(1):86-90 [Perfileva YuV, Abballov AE, Kustova EA, Urozaliev NT. Expression of adhesion markers CD621, CD44, CXCR4 on NK cells. *Cytokines and Inflammation*. 2012;11(1):86-90 (In Russ.)].
  31. Izumida Y, Seiyama A, Maeda N. Erythrocyte aggregation: Bridging by macromolecules and electrostatic repulsion by sialic acid. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1991;1067(2):221–6. doi:10.1016/0005-2736(91)90047-c.
  32. Cooper MA, Fehniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol*. 2001;22(11):633-40. doi:10.1016/s1471-4906(01)02060-9.
  33. Craddock PR, Fehr J, Dalmasso AP, et al. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest*. 1977;59(5):879-88. doi:10.1172/JCI108710.
  34. Weng X, Cloutier G, Beaulieu R, et al. Influence of acute-phase proteins on erythrocyte aggregation. *Am J Physiol*. 1996;271(6Pt2):H2346-52. doi:10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2346.
  35. Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy

- and superoxide generation. *Cell Res.* 2011;21(2):290-304. doi:10.1038/cr.2010.150.
36. Gardiner CM. Killer cell immunoglobulin-like receptors on NK cells: the how, where and why. *Int J Immunogenet.* 2008;35(1):1-8. doi:10.1111/j.1744-313X.2007.00739.x.
37. Anderson KJ, Allen RL. Regulation of T-cell immunity by leucocyte immunoglobulin-like receptors: innate immune receptors for self on antigen-presenting cells. *Immunology.* 2009;127(1):8-17. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03097.x.
- Поступила в редакцию 20.02.2023  
Прошла рецензирование 31.05.2023  
Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторах

*Добродеева Лилия Константиновна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>.

\**Самодова Анна Васильевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>, [annapoletaeva2008@yandex.ru](mailto:annapoletaeva2008@yandex.ru).

*Dobrodeeva Liliya Konstantinovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-7716>.

\**Samodova Anna Vasilievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9835-8083>, email: [annapoletaeva2008@yandex.ru](mailto:annapoletaeva2008@yandex.ru).





*А.П. Соколенко<sup>1,2</sup>, Р.В. Бройде<sup>3</sup>, В.И. Ни<sup>1</sup>, Т.Н. Соколова<sup>1</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>,  
 Е.Л. Савоневич<sup>4</sup>, Р.С. Мулкиджан<sup>1</sup>, Е.Ш. Кулигина<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>*

## Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>3</sup>ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург  
<sup>4</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно

*A.P. Sokolenko<sup>1,2</sup>, R.V. Broyde<sup>3</sup>, V.I. Ni<sup>1</sup>, T.N. Sokolova<sup>1</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, E.L. Savonevich<sup>4</sup>,  
 R.S. Mulkidjan<sup>1</sup>, E.Sh. Kuligina<sup>1</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,2</sup>*

## Search for Novel Hereditary Ovarian Cancer Susceptibility Genes through Whole-Exome Sequencing of Responders to Platinum-Based Therapy

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Napalkov State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)», St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>4</sup>Grodno State Medical University, Grodno, the Russian Federation

**Введение.** Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что опухоли яичника и некоторые другие разновидности карцином демонстрируют выраженный ответ на производные платины или схожие препараты, если у пациентки есть наследственные мутации *BRCA1/2* или других генов ДНК-репарации. Изучение *BRCA1/2*-негативных раков яичника (РЯ), которые продемонстрировали хороший ответ на платиносодержащую терапию, представляется перспективным подходом к поиску новых генов наследственного рака.

**Цель.** Поиск новых генетических детерминант РЯ в коллекции случаев, сформированной на основе сведений о клинической эффективности первичного лечения.

**Материалы и методы.** Образцы ДНК 123 пациенток с продолжительной клинической ремиссией были подвергнуты трехэтапному анализу: 1) тестирование распространенных мутаций *BRCA1/2*; 2) таргетное секвенирование генов, ассоциированных с наследственными раками (*ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, TP53, TSC1, TSC2, WRN*) 3) полноэкзомное секвенирование.

**Результаты.** В группе 123 РЯ был обнаружен 41 (33 %) случай носительства мутаций *BRCA1/2* и семь случаев носительства патогенных вариантов *ATM, BLM, NBN* ( $n = 3$ ), *PALB2* и *RAD51D*. По результатам полноэкзомного анализа отобрано 12 генов, в которых были обнаружены инактивирующие варианты и продукты которых вовлечены в различные аспекты канцерогенеза: *AEN, ATF5, BRIP1, CEBPA, FANCM, GREB1, GRWD1, P4HTM, POLA2, RAD50, RAD54B, STK36*. У пациенток, носительниц инактивирующих ва-

**Introduction.** Clinical data have shown that mutations in *BRCA1/2* and other DNA repair genes confer a high sensitivity of ovarian tumors and certain other types of carcinomas to platinum or similar drugs. Analysis of *BRCA1/2*-negative ovarian cancers (OCs) that have shown a good response to platinum-based therapy appears to be a promising approach in the search for novel hereditary cancer genes.

**Aim.** To search for novel genetic OC determinants by analyzing clinical cases of successful primary treatment.

**Materials and Methods.** DNA samples from 123 patients with prolonged clinical remission were subjected to a three-stage analysis: 1) analysis of common pathogenic *BRCA1/2* alleles; 2) targeted sequencing of other hereditary cancer genes (*ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, TP53, TSC1, TSC2, WRN*); 3) whole exome sequencing (WES).

**Results.** There were 41 (33 %) *BRCA1/2* mutation carriers and seven patients carrying pathogenic variants in other hereditary cancer genes: *ATM, BLM, NBN* ( $n = 3$ ), *PALB2*, and *RAD51D*.

Based on whole exome analysis, 12 genes with putative loss-of-function variants were selected: *AEN, ATF5, BRIP1, CEBPA, FANCM, GREB1, GRWD1, P4HTM, POLA2, RAD50, RAD54B, STK36*. Loss of heterozygosity at the corresponding gene locus was observed in the tumor tissue of carriers of

риантов в генах *ATF5* и *P4HTM*, в опухоли наблюдалась потеря гетерозиготности в локусе соответствующего гена. Исследование дополнительной когорты последовательных диагностических РЯ ( $n = 107$ ) позволило идентифицировать еще три инактивирующих варианта в отобранных генах-кандидатах — *ATF5*, *BRIP1* и *FANCM*.

**Заключение.** Пациенты с хорошим ответом на платиносодержащую терапию представляют собой перспективную категорию для поиска новых генов, ассоциированных с наследственным РЯ.

**Ключевые слова:** бесплатиновый интервал; мутация; платиносодержащая терапия; полноэкзомное секвенирование; рак яичника

**Для цитирования:** Соколенко А.П., Бройде Р.В., Ни В.И., Соколова Т.Н., Городнова Т.В., Савоневич Е.Л., Мулкиджан Р.С., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Поиск новых генов наследственного рака яичника посредством полноэкзомного анализа пациенток, продемонстрировавших выраженный ответ на платиносодержащую терапию. Вопросы онкологии. 2023;69(4):676-683. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683

inactivating variants in *ATF5* and *P4HTM*. In the additional cohort of consecutive diagnostic OCs ( $n = 107$ ), three more cases with putative inactivating variants in *ATF5*, *BRIP1*, and *FANCM* were identified.

**Conclusion.** Patients who exhibit a good response to platinum-based therapy represent a promising group for identifying hereditary OC susceptibility genes.

**Keywords:** platinum-free interval; mutation; platinum-based therapy; whole exome sequencing; ovarian cancer

**For citation:** Sokolenko AP, Broyde RV, Ni VI, Sokolova TN, Gorodnova TV, Savonevich EL, Mulkidjan RS, Kuligina ESh, Imyanitov EN. Search for novel hereditary ovarian cancer susceptibility genes through whole-exome sequencing of responders to platinum-based therapy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):676-683. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-676-683

## Введение

Рак яичника (РЯ) является одним из самых неблагоприятных онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака (IACR, <http://gco.iarc.fr/>), в большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди опухолей женской репродуктивной системы — летальность в течение года после постановки диагноза составляет более 30 % [1]. При этом РЯ занимает восьмое место в общей структуре онкологической заболеваемости у женщин [World Cancer Research Fund International, дата обращения: 08.02.2023]. Как правило, РЯ развивается бессимптомно и поэтому часто диагностируется на поздних, зачастую некурабельных, стадиях. Идентификация женщин, имеющих высокую предрасположенность к РЯ, позволяет персонализировать мероприятия по ранней диагностике и профилактике данного заболевания.

Примерно 6–10 % спорадических РЯ и около 46 % РЯ с семейной историей рака молочной железы (РМЖ) или яичника связаны с носительством патогенных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [2]. В последние годы список генов наследственного рака молочной железы и яичника (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome — HBOC) удалось существенно расширить благодаря успехам высокопроизводительного секвенирования (NGS, next-generation sequencing). Почти все известные на сегодня гены наследственного РЯ так или иначе вовлечены в систему репарации повреждений ДНК: *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2*, *BRIP1*, *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, *ATM* [3–9]. На долю вновь открытых мутаций приходится в совокупности еще примерно 8–10 % наследственных случаев заболевания [3].

Многие разновидности наследственных карцином характеризуются исключительно выра-

женным ответом на лекарственную терапию из-за особенностей молекулярного патогенеза. Опухоли, возникающие у гетерозиготных носителей мутаций в генах репарации ДНК, как правило, инициируются соматической инактивацией оставшегося «нормального» аллеля вовлеченного гена. В результате появляется уникальное терапевтическое окно: в то время как нормальные клетки организма сохраняют способность поддерживать целостность генома, опухолевые клетки отличаются утратой одного из модулей репарации ДНК. Это делает их уязвимыми для ряда цитотоксических препаратов (цисплатин, доксорубин и т. д.), а также для ингибиторов PARP (poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi) [6, 10–14]. Примечательно, что изучение пациенток с раком предстательной железы, которые проходили терапию ингибитором PARP, выявило присутствие наследственной мутации в одном из генов репарации ДНК практически у каждого пациента, ответившего на лечение [15]. Сходные результаты были получены при анализе 13 генов гомологичной рекомбинации у больных РЯ, получавших платиносодержащие препараты [16].

Таким образом, изучение BRCA-негативных пациенток с РЯ, которые продемонстрировали необычно выраженный ответ на химиотерапию, может привести к идентификации новых генов наследственного рака. Данное исследование направлено на поиск новых генетических детерминант РЯ с использованием особой когорты пациенток — больных с объективным ответом на первую линию химиотерапии и(или) длительным периодом клинической ремиссии.

## Материалы и методы

**Коллекция РЯ с выраженным ответом на платиносодержащую терапию.** Отбор пациенток в исследование осуществлялся на основании следующих критериев:

1) стадия FIGO IIА-IV; 2) длительность бесплатинового интервала (PFI, platinum-free interval) — времени от завершения первичного лечения (даты последнего цикла адъювантной химиотерапии) до прогрессирования — более 12 мес.; 3) доступность образца крови и/или опухолевой ткани; 4) информированное согласие пациента на проведение молекулярно-генетического исследования; 5) верифицированный морфологический диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности. Основная часть коллекции была сформирована на базе ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова» (n = 85), кроме того, часть образцов была отобрана из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (n = 21) и Университетской клиники г. Гродно (n = 17). Клиническое описание представлено в табл. 1. Итоговая серия включала 70 пациенток с первичной циторедуктивной операцией и последующей адъювантной платиносодержащей терапией и 53 пациентки, которые получали системную предоперационную (неoadъювантную) терапию с последующим выполнением интервальной циторедукции. Мы включили в исследование пациенток с различным объемом циторедукции (как полной, так и неполной), основываясь на предположении, что чувствительные к лекарственной терапии опухолевые массы, которые не были удалены при оперативном вмешательстве, должны элиминироваться в ходе адъювантной терапии. Более того, случаи с неоптимальной циторедукцией и длительным бесплатиновым интервалом в контексте данного проекта являются наиболее демонстративными. Медиана бесплатинового интервала в отобранной группе составила 32 мес. (95 % CI 24,4–40,1).

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

**Дизайн исследования.** Образцы ДНК из лимфоцитов периферической крови 123 пациенток с длительным PFI были подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию, которое включало несколько этапов: 1) тестирование наиболее распространенных в Российской Федерации мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [*BRCA1* с.5266dupC [5382insC], с.4034delA [4153delA], с.68\_69delAG [185delAG], с.181T>G [C61G], с.1961delA [2080delA], с.3700\_3704delGTAAA [3819del5], с.3756\_3759delGTCT [3875del4], с.5117G>A [G1706E], *BRCA2* с.5946delT [6174delT]; 2) таргетное секвенирование случаев РЯ, которые оказались негативны в отношении «повторяющихся» мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, с использованием панели известных генов, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами (*ATM, BLM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, TP53, TSC1, TSC2, WRN*); 3) полноэкзомное секвенирование наиболее демонстративных случаев, в которых не было найдено патогенных мутаций на предыдущих этапах анализа (рис. 1).

**Молекулярно-генетический анализ.** Тестирование повторяющихся мутаций выполнялось с использованием аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени как описано в [17]. Остальные этапы молекулярно-генетического исследования — методом массивного параллельного секвенирования. Для пробоподготовки был использован протокол КараHyperPlus (Roche) [https://sequencing.roche.com/en/products-solutions/products/sample-preparation/dna-reagents/library-preparation/kara-hyperprep/resources.html]. Обогащение библиотек ДНК по целевым последовательностям (таргетные пользовательские панели КараHyperChoice или КАРА HyperExome Probes) выполняли с применением биотинилированных зондов Roche в соответствии с рекомендациями производителя. Библиотеки секвенировали

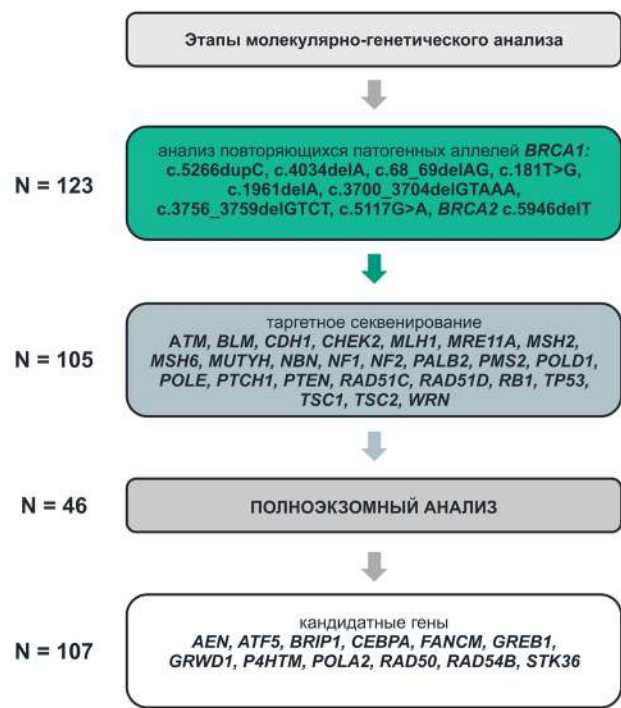


Рис. 1. Схема исследования

в режиме парных прочтений по 150 п.о. на секвенаторе NextSeq 500 с использованием реагентов High Output Kit v2.5 (300 Cycles) со средней глубиной покрытия не менее 100X. Анализ кодирующих последовательностей известных генов, ассоциированных с наследственными мутациями, а также анализ потенциальных кандидатных генов выполнялся с использованием пользовательских наборов зондов, разработанных с помощью ресурса HyperDesign [https://hyperdesign.com/#/].

Для обработки первичных данных высокопроизводительного секвенирования использовали стандартный алгоритм на основе инструментария GATK4 [https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035535932-Germlineshort-variant-discovery-SNPs-Indels-], предназначенный для идентификации герминальных сиквенсных вариантов — однонуклеотидных замен и микроделеций/инсерций. При анализе экзомов файлы VCF были использованы для создания локальной объединенной базы образцов, содержащей отобранные сиквенсные варианты. Варианты с низкой глубиной покрытия (менее 10X) и варианты, которые были классифицированы как LOW IMPACT или MODIFIER в соответствии с аннотацией SnpEff [http://pcingola.github.io/SnpEff/se\_introduction/], были отфильтрованы. Для каждого из сиквенсных вариантов были учтены следующие сведения: эффект на структуру и функцию кодируемого продукта (impact) по классификации SnpEff, идентификатор dbSNP, аннотация по данным базы ClinVar [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/], сведения из базы InterPro [https://www.ebi.ac.uk/interpro/], частоты аллеля в популяционных базах (Genome Aggregation Database, GnomAD), а также сравнение частот аллелей в базах образцов, полученных от онкологических больных и неонкологических контролей.

При анализе экзомов для дальнейшего расширенного исследования были отобраны гены, в которых обнаруживались варианты со значимым влиянием на функцию белка (HIGH-impact): сдвиг рамки считывания (frameshift), нонсенс (stop\_gained), утрата старт-кодона (start\_lost), нуклеотидные замены и делеции/инсерции, затрагивающие сайт сплайсинга (essential\_splice\_site). Затем перечень из более чем 3 000 сиквенсных вариантов был подвергнут

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с PFI >12 месяцев, отобранных в исследование**

	<b>N = 123</b>
Возраст (диапазон)	56.5 (32-78)
Стадия FIGO	
IIA-IIIC	13 (10.6 %)
IIIA-IIIC	80 (65.0 %)
IV	30 (24.4 %)
Циторедукция	
первичная	70 (56.9 %)
интервальная	53 (43.1 %)
Объем циторедукции	
полная	58 (47.2 %)
неполная оптимальная	34 (27.6 %)
неполная субоптимальная	31 (25.2 %)
Схемы НАПХТ	
ТСьР/ТР	46 (86.8 %)
СР/ССьР	4 (7.5 %)
СьР	2 (3.8 %)
САР	1 (1.9 %)
Клинический ответ	
Полный ответ	7 (13.2 %)
Частичный ответ	30 (56.6 %)
Стабилизация	15 (28.3 %)
Нет данных	1 (1.9 %)
Схемы АПХТ	
ТСьР/ТР	89 (72.4 %)
СР/ССьР	18 (14.6 %)
СьР	9 (7.3 %)
САР	3 (2.4 %)
Другие	2 (1.6 %)
Не было	2 (1.6 %)
Рецидив	
да	76 (62 %)
нет	47 (38 %)
Медиана PFI, месяцы	
НАПХТ	34.9 (95 % CI 23.2-46.6)
Первичная циторедукция	32.3 (95 % CI 25.8-38.8)
Общая	32.3 (95 % CI 24.4-40.1)

Сокращения: АПХТ — адьювантная полихимиотерапия; НАПХТ — неоадьювантная полихимиотерапия; САР — циклофосфамид + антрациклин + платина; СьР — карбоплатин; СР/ССьР — циклофосфамид и платина (цисплатин или карбоплатин); PFI — бесплатиновый интервал; ТСьР/ТР — паклитаксел + платина (карбоплатин или цисплатин)

дальнейшей фильтрации: 1) исходя из ожидаемой частоты кандидатных мутаций, мы выбрали только те варианты, которые встретились в нашей выборке не более 2 раз; 2) качество секвенирования (QS) варианта не менее 1 000; 3) частотные фильтры: AF\_рормах < 0.01 и не более 1 гомозиготы в базе GnomAD. Таким образом, был сформирован предварительный список из 274 кандидатных вариантов, который далее курировался с учетом данных о функции гена, а именно способности опосредовать какой-либо из ключевых признаков злокачественных опухолей («hallmarks of cancer»). Первоочередное внимание уделялось генам,

вовлеченным в репарацию ДНК: нарушение именно этой функции лежит в основе сверхчувствительности ряда опухолей к ДНК-повреждающим агентам. В результате был сформирован итоговый список из 12 кандидатных генов. К кодирующим последовательностям этих генов были подобраны олигонуклеотидные пробы, и сформирована пользовательская панель для анализа дополнительной коллекции последовательного (неселективного) РЯ.

В 7 из 12 случаев с патогенными вариантами в отобранных генах для полноэкзомного секвенирования была доступна опухолевая ткань. Образцы ДНК из архивного



гистологического материала были протестированы на предмет потери гетерозиготности (loss-of-heterozygosity, LOH) в локусе кандидатного гена. Кроме того, было проанализировано, характерна ли для конкретной опухоли хромосомной нестабильность, в т. ч. по типу дефицита гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD). Процедура подготовки библиотек ДНК из архивных образцов опухолевых тканей, а также анализ профилей хромосомной нестабильности выполнялся, как описано ранее [18].

**Статистический анализ.** Для сравнения частот аллелей и расчета отношения рисков (OR) был использован метод хи-квадрат Пирсона. Медианы бесплатинового интервала оценивались с использованием процедуры Каплана-Мейера.

## Результаты

**Анализ мутаций в известных генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами.** У 18 из 123 пациенток были обнаружены повторяющиеся мутации *BRCA1/2*: *BRCA1* 5382insC (n = 12), 4153delA (n = 2), 2080delA (n = 1), C61G (n = 1), G1706E (n = 1), *BRCA2* 6174delT (n = 1). 105 случаев, негативных в отношении частых патогенных аллелей, были далее подвергнуты таргетному секвенированию. Редкие патогенные аллели *BRCA1* и *BRCA2* были выявлены у 11 (10,5 %) и 12 (11,4 %)

**Таблица 2. Перечень кандидатных генов для расширенного эпидемиологического исследования, отобранных при анализе экзотов *BRCA1/2*-негативных пациенток с выраженным ответом на платиносодержащую терапию**

Ген	Описание	pLoF варианты, обнаруженные в экзомах РЯ	Частота варианта в GnomAD	Патогенность (критерии)*	Клинические и молекулярные особенности	Суммарная частота pLoF в GnomAD (non-cancer) v.3.1.2	Суммарная частота pLoF в GnomAD (cancer) v.3.1.2	OR**
<b>AEN</b>	apoptosis-enhancing nuclease	p.Arg123* [rs147393409]	2.79065e-05	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 40 месяцев после субоптимальной циторедукции	0.057%	0.09%	1.66 (0.4-2.5), p = 0.4863
<b>ATF5</b>	activating transcription factor 5	p.Arg207* [rs141045405]	9.09638e-05	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 16 месяцев; <b>высокий</b> HRD score (59), <b>LOH</b>	0.05%	0.14%	<b>2.95</b> (0.9-9.6), p = 0.07
<b>BRIP1</b>	BRCA1 interacting helicase 1	p.Ile504fs [rs775735278]	-	Патогенный вариант (PVS1, PP3, PP4)	PFI > 13 месяцев; низкий HRD score (37), нет LOH	0.13%	0.23%	1.85 (0.75-4.6), p = 0.18
<b>CEBPA</b>	CCAAT enhancer binding protein alpha	p.Arg24* [rs1027280601]	7.71551e-05	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 48 месяцев	0.003%	0	NA
<b>FANCM</b>	FA complementation group M	p.Arg658* [rs368728266]	9.07885e-05	Вариант неопределенного значения (PVS1, PP3)	PFI > 28 месяцев; низкий HRD score (35), нет LOH	0.27%	0.28%	1.03 (0.46-2.3), p = 0.95
<b>GREB1</b>	growth regulating estrogen receptor binding 1	p.Gln747* [rs766653116]	-	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 16 месяцев; низкий HRD score (35), нет LOH	0.07%	0	NA
<b>GRWD1</b>	glutamate rich WD domain containing	p.Asn153fs [rs755338359]	-	Вариант неопределенного значения (PP3)	Полный клинический ответ после НАПХТ; PFI > 24 месяцев	0.06%	0.095%	1.6 (0.4-6.7), p = 0.505
<b>P4HTM</b>	prolyl 4-hydroxylase, transmembrane	p.Gln378fs	-	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 46 месяцев; <b>высокий</b> HRD score (54), <b>LOH</b>	0.03%	0	NA
<b>POLA2</b>	DNA polymerase alpha 2, accessory subunit	p.Arg217* [rs763436090]	-	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 24 месяцев	0.06%	0.047%	0.7 (0.1-5.4), p = 0.766
<b>RAD50</b>	RAD50 double strand break repair protein	c.756+2T>C [rs764122619]	-	Вариант неопределенного значения (PVS1, PP3)	Частичный клинический ответ после НАПХТ, PFI 18 месяцев	0.4	0.235%	0.6 (0.25-1.5), p = 0.267
<b>RAD54B</b>	RAD54 homolog B	p.Cys592fs [rs1189353686]	-	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 48 месяцев; <b>высокий</b> HRD score (46), нет LOH	0.32%	0.189%	0.5 (0.2-1.6), p = 0.29
<b>STK36</b>	serine/threonine kinase 36	p.Arg175* [rs753011053]	1.39678e-05	Вариант неопределенного значения (PP3)	PFI > 16 месяцев; <b>высокий</b> HRD score (59), нет LOH	0.196%	0.14%	0.7 (0.23-2.3), p = 0.6

Обозначения: HRD — дефицит гомологичной рекомбинации; GnomAD — Genome Aggregation Database; LOH — потеря гетерозиготности; OR — отношение рисков; PFI — бесплатиновый интервал; pLoF (putative loss-of-function) — потенциально инактивирующий вариант

\*Патогенность варианта определена с использованием ресурса InterVar [https://wintervar.wglab.org/results.php]; PP3 — патогенность варианта подтверждается данными предсказания in silico; PVS1 — LoF-вариант в гене, инактивирующие варианты которого ассоциированы с заболеванием

\*\*Расчет отношения рисков выполнен на основании суммарных частот pLoF-вариантов в каждом гене в группах онкологически-здоровых индивидуумов (non-cancer) и пациентов с онкологическими заболеваниями (cancer)

пациенток соответственно. Таким образом, общая частота мутаций *BRCA1/BRCA2* в исследованной группе составила 41/123 (33 %). При таргетном анализе было выявлено еще семь случаев с мутациями в других генах репарации ДНК: *ATM* DupEx62+63, *NBN* 657del5 ( $n = 2$ ), *NBN* R215W, *PALB2* c.172\_175del, *RAD51D* Y47X, *BLM* c.2207\_2212delATCTGAinsTAGATTC.

**Полноэкзомный анализ.** Образцы неопухоловой ДНК 46 пациенток были подвергнуты полноэкзомному секвенированию. На основании результатов полноэкзомного анализа и описанных выше этапов приоритизации сиквенсных вариантов было отобрано 12 генов, в которых были обнаружены потенциально патогенные транквирующие варианты и продукты которых функционально вовлечены в различные аспекты канцерогенеза: *AEN*, *ATF5*, *BRIP1*, *CEBPA*, *FANCM*, *GREB1*, *GRWD1*, *P4HTM*, *POLA2*, *RAD50*, *RAD54B*, *STK36*. Мы сравнили суммарную частоту носительства инактивирующих вариантов (putative loss-of-function, pLoF) для каждого из 12 генов в базе GnomAD v.3.1.2 [<https://gnomad.broadinstitute.org/>] у онкологически-здоровых индивидуумов ( $n = 73982$ ) и онкологических больных ( $n = 2125$ ) (табл. 2). Наибольшая величина отношения рисков (OR) в GnomAD была показана для гена *ATF5* (частоты pLoF в когортах онкологически-здоровых индивидуумов и пациентов с онкологическими заболеваниями составляют 0,05 % и 0,14 % соответственно; OR = 2,95, 95 % CI 0,9-9,6,  $p = 0,07$ ). Однако следует подчеркнуть, что подобный анализ является предварительной оценкой значения гена в онкологической предрасположенности, т. к. не учитывает тип (локализацию) онкологического заболевания и не ограничен конкретной популяцией. Для нескольких пациенток — носительниц транквирующих вариантов в перечисленных генах были доступны образцы опухолевых тканей ( $n = 7$ ), которые также были подвергнуты полноэкзомному секвенированию. Это позволило выполнить локус-специфический анализ потери гетерозиготности, а также оценить уровень хромосомной нестабильности (табл. 2). В частности, ЛОН в локусе соответствующего гена была обнаружена в образцах пациенток с мутациями *ATF5* и *P4HTM* и не обнаружена в карциномах носителей *BRIP1*, *FANCM*, *GREB1*, *STK36*, *RAD54B*. Высокий HRD score (более 42 в соответствии с методикой, предложенной [19]) наблюдался у пациенток с потенциально патогенными вариантами в генах *ATF5*, *P4HTM* и *STK36*.

**Таргетный анализ кандидатных генов.** Отобранные по результатам полноэкзомного анализа гены были объединены в пользовательскую панель для таргетного секвенирования. Мето-

дом NGS было проанализировано дополнительное количество последовательных случаев РЯ ( $n = 107$ ) из диагностического пула лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, негативных в отношении носительства патогенных аллелей *BRCA1/2*. Так было обнаружено еще 3 случая носительства потенциально патогенных сиквенсных вариантов: *ATF5* p.Ter283Glnext\*?, *BRIP1* c.2992\_2993delAA [p.Lys998fs], *FANCM* c.691G>T [p.Glu231\*]. Мутация *BRIP1* была обнаружена у пациентки с ранним началом заболевания; у нее также наблюдался длительный бесплатиновый интервал (более 100 мес.) после первичного лечения. Нонсенс-вариант *FANCM* был выявлен у молодой пациентки до 30 лет. Утрата стоп-кодона в гене *ATF5* также была обнаружена у пациентки с ранним началом заболевания.

### Обсуждение

В работе впервые представлен подход к идентификации новых генетических детерминант РЯ, основанный на исследовании специфической группы случаев — пациенток с хорошим ответом на первичное лечение, а именно больных с длительной клинической ремиссией. Высокая частота мутаций *BRCA1/2* (33%), выявленных нами в данной серии РЯ, указывает, что подобный подход по меньшей мере не уступает методикам отбора случаев, основанных на семейном анамнезе и других «классических» признаках наследственного рака. Для сравнения, ранее нами были представлены результаты анализа частоты и спектра мутаций *BRCA1* и *BRCA2* в «диагностической» когорте серозных РЯ [20]; у пациенток Северо-Запада России редкие аллели *BRCA1* и *BRCA2* обнаруживались у 6,6 % [31/472;  $p = 0,21$ ] и 4 % [19/472;  $p = 0,005$ ] больных соответственно. Достоверно более высокая частота мутаций *BRCA2* в этой серии РЯ, по сравнению с упомянутыми данными исследования последовательных диагностических РЯ, также может представлять определённый интерес для дальнейшего изучения. При анализе известных генов наследственных опухолевых синдромов в нашей серии были обнаружены мутации *ATM*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51D*, *BLM*. Повреждения этих генов ассоциированы примерно с двух-четырёхкратным увеличением риска развития РЯ [3].

Анализ экзотов пациенток, у которых были исключены повреждения *BRCA1/BRCA2* и перечисленных выше других генов репарации ДНК, позволил отобрать еще 12 потенциальных кандидатов для последующего изучения у российских пациенток. В частности, наибольший интерес с точки зрения функции представляет *POLA2*.

Этот ген кодирует регуляторную субъединицу ДНК-полимеразы альфа; в POLA2-дефицитных клетках наблюдается накопление двуниевых разрывов ДНК и повышенная чувствительность к этопозиду, нирапарибу (ингибитор PARP1) и ионизирующему излучению [21].

Анализ дополнительной когорты последовательных РЯ без мутаций *BRCA1/2* ( $n = 107$ ) позволил выявить еще три патогенных варианта в генах *ATF5*, *BRIP1* и *FANCM*. *BRIP1* — известный ген, ассоциированный с наследственным РЯ [22]; однако его вклад в предрасположенность к РЯ и спектр мутации в российской популяции ранее не изучался. Мутации в гене *FANCM*, кодирующем еще один белок группы комплементации анемии Фанкони, ассоциированы с увеличением риска развития трижды-негативного рака молочной железы [23]. Сообщений об ассоциации наследственных повреждений в этом гене с риском РЯ на сегодня нет, поэтому данные настоящего исследования могут свидетельствовать о целесообразности дальнейшего анализа транскрипционных вариантов *FANCM* в дополнительных коллекциях образцов. В отличие от *BRIP1* и *FANCM*, вовлеченность которых в формирование онкологической предрасположенности в той или иной степени продемонстрирована, фенотип пациентов с повреждениями еще одного кандидатного гена, *ATF5*, пока не описан. *ATF5* — это транскрипционный фактор, который участвует в клеточном ответе на нарушение функции митохондрий, т.н. ответе на неправильный фолдинг митохондриальных белков (mitochondrial unfolded protein response) [24]. Известные на сегодня данные о функции *ATF5* скорее свидетельствуют о его протоонкогенной роли [25]. Вместе с тем, показано, что ингибирование функции *ATF5* в экспериментах *in vitro* и ксенографтах сопровождается апоптозом опухолевых клеток с приобретенной лекарственной устойчивостью [26]. Таким образом, можно предположить, что мутации, приводящие к потере функции *ATF5*, могут быть ассоциированы с большей чувствительностью к ряду противоопухолевых препаратов.

### Заключение

Использование нестандартных критериев отбора больных, в частности на основании сведений о клинической эффективности терапии, представляется перспективным подходом к поиску новых генетических детерминант злокачественных новообразований. В данном исследовании анализ ограниченной серии пациенток позволил выявить несколько заслуживающих дальнейшего изучения у российских пациенток кандидатных генов РЯ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ [20-515-12009].

### Участие авторов

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

Бройде Р.В. — получение и анализ данных;

Ни В.И. — получение данных;

Соколова Т.Н. — получение данных;

Городнова Т.В. — получение данных;

Савоневич Е.Л. — получение данных;

Мулкиджан Р.С. — получение данных;

Кулигина Е.Ш. — получение данных;

Имянитов Е.Н. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

### ЛИТЕРАТУРА

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2015.
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2016;53(7):465-471. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103672.
- Subramanian DN, Zethoven M, McInerney S, et al. Exome sequencing of familial high-grade serous ovarian carcinoma reveals heterogeneity for rare candidate susceptibility genes. *Nature Communications.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-15461-z.
- Yang X, Leslie G, Doroszkuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):674-685. doi:10.1200/JCO.19.01907.
- Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet.* 2014;23(17):4703-4709. doi:10.1093/hmg/ddu172.
- Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet.* 2012;44(5):475-6; author reply 476. doi:10.1038/ng.2224.
- Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet.* 2011;43(11):1104-1107. doi:10.1038/ng.955.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032-18037. doi:10.1073/pnas.1115052108.
- Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2010;42(5):410-414. doi:10.1038/ng.569.



10. Gorodnova TV, Kotiv KB, Ivantsov AO, et al. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(8):1498-1506. doi: 10.1097/IGC.0000000000001352.
11. De Picciotto N, Cacheux W, Roth A, et al. Ovarian cancer: Status of homologous recombination pathway as a predictor of drug response. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101:50-59. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.02.014.
12. Gorodnova TV, Sokolenko AP, Ivantsov AO, et al. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation. *Cancer Lett*. 2015;369(2):363-367. doi:10.1016/j.canlet.2015.08.028.
13. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-2663. doi:10.1200/JCO.2011.39.8545.
14. Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: Chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis. *Fam Cancer*. 2006;5:135-142. doi:10.1007/s10689-005-2832-5.
15. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859.
16. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764-775. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.
17. Sokolenko AP, Rozanov ME, Mitiushkina NV, et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Fam Cancer*. 2007;6(3):281-286. doi:10.1007/s10689-007-9120-5.
18. Sokolenko AP, Gorodnova TV, Bizin IV, et al. Molecular predictors of the outcome of paclitaxel plus carboplatin neoadjuvant therapy in high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(3):439-450. doi:10.1007/s00280-021-04301-6.
19. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3764-3773. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2477.
20. Sokolenko AP, Sokolova TN, Ni VI, 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:10.1007/s10549-020-05827-8.
21. Dang TT, Morales JC. Involvement of POLA2 in double strand break repair and genotoxic stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4245. doi:10.3390/ijms21124245.
22. Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1). doi:10.1186/s13058-018-0935-9.
23. Figlioli G, Kvist A, Tham E, et al. The spectrum of FANCM protein truncating variants in european breast cancer cases. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):292. doi:10.3390/cancers12020292.
24. Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, et al. The transcription factor ATF5 mediates a mammalian mitochondrial UPR. *Curr Biol*. 2016;26(15):2037-2043. doi:10.1016/j.cub.2016.06.002.
25. Nukuda A, Endoh H, Yasuda M, et al. Role of ATF5 in the invasive potential of diverse human cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;3;474(3):509-514. doi:10.1016/j.bbrc.2016.04.131.
26. Karpel-Massler G, Horst BA, Shu C, et al. A synthetic cell-penetrating dominant-negative ATF5 peptide exerts anticancer activity against a broad spectrum of treatment-resistant cancers. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4698-4711. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2827.

Поступила в редакцию 16.02.2023  
 Прошла рецензирование 10.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Соколенко Анна Петровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, annasokolenko@mail.ru.  
 Бройде Роберт Витальевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-4228>.  
 Ни Валерия Игоревна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2011-2224>.  
 Соколова Татьяна Николаевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-7478>.  
 Городнова Татьяна Васильевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>.  
 Савоневич Елена Леонтьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-2354>.  
 Мулкиджан Римма Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8357-9326>.  
 Кулигина Екатерина Шотовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.  
 Имянитов Евгений Наумович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

\*Sokolenko Anna Petrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>, email: annasokolenko@mail.ru.  
 Broyde Robert Vitalievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1926-4228>.  
 Ni Valeria Igorevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2011-2224>.  
 Sokolova Tatiana Nikolaevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-7478>.  
 Gorodnova Tatiana Vasilievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>.  
 Savonevich Elena Leontievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-2354>.  
 Mulkidjan Rimma Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8357-9326>.  
 Kuligina Ekatherina Shotovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.  
 Imyanitov Evgeny Naumovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.





*Л.В. Спирина<sup>1,2</sup>, И.В. Ковалева<sup>1,2</sup>, С.Ю. Чижевская<sup>1</sup>, И.В. Кондакова<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзон<sup>1</sup>*

## Связь экспрессии и содержания белков SRC-1, SRC-3 с транскрипционным профилем стероидных гормонов, факторов Brn-3a, TRIM16 в ткани папиллярного рака щитовидной железы

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

*L.V. Spirina<sup>1,2</sup>, I.V. Kovaleva<sup>1,2</sup>, S.Yu. Chizhevskaya<sup>1</sup>, I.V. Kondakova<sup>1</sup>, E.L. Choynzonov<sup>1</sup>*

## The Correlation Between the Expression Levels and the Content of SRC-1 and SRC-3 Proteins with the Expression of Steroid Hormone Receptors, Brn-3a Factors, and TRIM16 in Papillary Thyroid Cancer Tissue

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Oncology, the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

**Введение.** Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной опухолевой патологией среди новообразований эндокринных органов. Ключевыми молекулярными механизмами является активация онкогена b-RAF и MAPK сигнального пути с формированием агрессивного инвазивного и метастатического потенциала. Ко-активаторы стероидных рецепторов SRC-1, SRC-3 являются молекулярными факторами с широкой специфичностью действия, способными регулировать транскрипционную активность ядерных факторов, ассоциированных с онкогенезом.

**Цель.** Цель исследования заключалась в изучении экспрессии и содержания белка SRC-1, SRC-3 в ткани опухоли больных с ПРЩЖ в зависимости от уровня транскрипционных, ростовых факторов, рецепторов стероидных гормонов и клинико-морфологических параметров.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 82 пациента, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ: 46 больных с ПРЩЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> и 36 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы. Экспрессию молекулярных маркеров оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени. Содержание белков оценивали методом Вестерн блоттинг. Мутацию BRAFV600E определяли с помощью аллель-специфичной ПЦР.

**Результаты.** Выявлены ассоциации между экспрессией и содержанием ко-активаторов стероидных рецепторов с подтипом ПРЩЖ, наличием мутации BRAFV600E, размером опухоли и наличием признаков инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы. Молекулярный портрет опухоли при наличии мутации BRAFV600E был связан с разнонаправленными изменениями экспрессии и содержания SRC-1 и SRC-3. Выраженный рост содержания белка SRC-3 наблюдается при мутации, приводящей к гиперактивации транскрипционных и ростовых факторов NF-κB, HIF-1, VHL и ростового фактора VEGF.

**Заключение.** Высокий уровень экспрессии и содержания SRC-3 связан с развитием агрессивного поведения опухоли. При мутации BRAFV600E отмечена активация транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, Brn-3a, VEGF,

**Introduction.** Papillary thyroid cancer (PTC) is the most common tumor among endocrine tumors. The key molecular mechanisms of PTC progression are the activation of the b-RAF oncogene and the MAPK signaling pathway with the formation of an aggressive invasive and metastatic potential. Steroid receptor coactivators SRC-1 and SRC-3 are molecular factors with broad specificity capable of regulating the transcriptional activity of nuclear factors associated with oncogenesis.

**Aim.** To study the expression and content of SRC-1 and SRC-3 in the papillary thyroid cancer tissue of patients with PTC, depending on transcription and growth factors, steroid hormone receptors and clinicomorphological parameters.

**Materials and Methods.** The study included 82 patients treated at the clinics of the Research Institute of Oncology at the Tomsk National Research Medical Center: 46 patients with PTC T1-4N0-1M0 and 36 patients with benign thyroid pathologies. Molecular marker expressions were assessed using real-time PCR. Protein content was evaluated by Western blotting. The BRAFV600E mutation was determined using allele-specific PCR.

**Results.** Associations were found between the expression and content of co-activators of steroid receptors and the PTC subtype, the presence of the BRAFV600E mutation, tumor size, and signs of tumor invasion into the thyroid capsule. The molecular profile of the tumor with the BRAFV600E mutation was associated with divergent changes in the expression and content of SRC-1 and SRC-3. Significant elevation of SRC-3 protein content was observed in BRAFV600E mutated samples resulting in increased expression of NF-κB, HIF-1, VHL, and VEGF.

**Conclusion.** High levels of SRC-3 expression and content are associated with the development of aggressive tumor behavior. The presence of the BRAFV600E mutation is associated with the activation of transcription factors NF-κB, HIF-1,

что также выявлено при инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы.

**Ключевые слова:** папиллярный рак щитовидной железы; SRC-1; SRC-3; BRAFV600E

Для цитирования: Спирина Л.В., Ковалева И.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзон Е.Л. Связь экспрессии и содержания белков SRC-1, SRC-3 с транскрипционным профилем стероидных гормонов, факторов Brn-3a, TRIM16 в ткани папиллярного рака щитовидной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(4):684–691. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-684-691

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенной опухолью среди эндокринных неоплазий [1]. Ключевыми молекулярными механизмами являются активация онкогена b-RAF и MAPK сигнального пути с формированием агрессивного инвазивного и метастатического потенциала [2]. Ранее были проведены исследования, в которых выявлены ассоциации между мутацией BRAFV600E в опухоли и активацией транскрипционных и ростовых факторов [3–4].

Исследование биологических особенностей опухоли, определяющих прогноз и исход заболевания, является приоритетным в молекулярной онкологии, т. к. несмотря на благоприятный прогноз заболевания у большинства пациентов, у 25 % больных развиваются рецидивы опухоли [5]. Среди молекулярных каскадов большое значение приобретают транскрипционные факторы Brn-3, TRIM16 и ко-активаторы стероидных рецепторов [6], способные влиять на рецепторный статус опухоли.

Ко-активаторы стероидных рецепторов представляют собой семейство, состоящее из трёх белков: SRC-1 (NCOA1), SRC-2 (TIF2 или GRIP1) и SRC-3 (AIB1 или ACTR). Ко-активаторы стероидных рецепторов SRC-1 и SRC-3 являются значимыми в регуляции инвазивного и метастатического потенциала опухоли. К мишеням SRC-1 относят прогестероновый рецептор (PR), альфа рецепторы эстрогена (ER $\alpha$ ) [7]. Показано влияние данного фактора на стимуляцию ростовых факторов за счет изменения транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [8]. Кроме того, известно, что SRC-3, служащий адаптером для привлечения белков ремоделирования хроматина и других транскрипционных ферментов, опосредует транскрипционную активность ER и PR [9]. Было обнаружено, что SRC-3 способствует гормонозависимому росту клеток рака молочной железы MCF-7 человека путем коактивации ER $\alpha$  и PR. SRC-3 также потенцирует транскрипционную активность других факторов HIF-1 (ядерный фактор, активируемый гипоксией), NF- $\kappa$ B [10].

Цель исследования заключалась в изучении содержания матричной РНК (мРНК) и содержания белков ко-активаторов стероидных гор-

Brn-3a, VEGF, which are also detected in tumor invasion into the thyroid capsule.

**Keywords:** papillary thyroid cancer; SRC-1; SRC-3; BRAFV600E

**For citation:** Spirina LV, Kovaleva IV, Chizhevskaya SYu, Kondakova IV, Choyzonov EL. The correlation between the expression levels and the content of SRC-1 and SRC-3 proteins with the expression of steroid hormone receptors, Brn-3a Factors, and TRIM16 in papillary thyroid cancer tissue. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):684–691. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-684-691

монов SRC-1, SRC-3 в ткани опухоли больных папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от уровней мРНК транскрипционных и ростовых факторов, рецепторов стероидных гормонов, а также их роль в формировании инвазивного потенциала опухоли.

## Материалы и методы

В исследование было включено 82 пациента, проходивших лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ: 46 больных с ПРЩЖ и 36 — с доброкачественной патологией щитовидной железы. Больные были распределены на группы по размеру опухоли: стадия T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> выявлена у 26 больных, а T<sub>3-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> — у 20 пациентов. 16 пациентов имели регионарные метастазы, а 30 больных не имели. У 8 пациентов был верифицирован фолликулярный подтип ПРЩЖ, а у 38 — классический. Мутация BRAF-V600E была выявлена у 18 человек.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Материалом исследования являлись образцы опухолевой ткани, полученные при проведении оперативного лечения, и неизменной ткани, забранные на расстоянии не менее 1 см от границы опухоли, которые после забора замораживались и хранились при температуре -80 °C.

**Выделение ДНК.** ДНК выделяли с помощью набора FFPE DNA — Extraction Kit (Биолинк, Россия). Для оценки количества выделенной ДНК оценивали ее концентрацию на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Полученная ДНК использовалась для ПЦР в режиме реального времени.

**Определение мутации BRAF-V600E.** Мутацию BRAF-V600E определяли с помощью набора реагентов Real-time-PCR-BRAF-V600E (Биолинк, Россия), предназначенного для выявления точечной мутации GTG→GGG в 600 кодоне гена BRAF. Анализ проводится методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

**Выделение РНК.** РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280 = 1.95-2.05; A260/A230 = 1.90-2.31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, USA). RIN составил 5.6–7.8.

**Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени.** Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратно-транскриптной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. *SRC-1*: F 5'- CTCATGGTGGCTCGTTCATC-3', R 5'-GCTCTGCTGGCGTTTATTCTG-3'; *SRC-3*: F 5'- TTGCCTTTGCTCTGTGTGC-3', R 5'- ACATTAGGAGGTGGGCTGAA-3'; *HIF1A*: F 5'-CAAGAACCTACTGCTAATGCCA-3', R 5'-TTTGGTGAGGCTGTCCGA-3'; *EPAS1*: F 5'-TGGAGTATGAAGAGCAAGCCT-3', R 5'-GGGAACCTGCTCTTGCTGT-3'; *NFKB1*: F 5'-CGTGTAACCAAGCCSTAAA-3', R 5'-AACCAAGAAAGGAAGCCAAGT-3'; *RELA*: F 5'-GGAGCACAGATACCACCAAGA-3', R 5'-GGGTTGTTGTTGGTCTGGAT-3'; *VEGFA*: F 5'-AGGGCAGAATCATCACGAA-3', R 5'-TCTTGCTCTATCTTTCTTTGGTCT-3'; *KDR*: F 5'-AACACAGCAGGAATCAGTCA-3', R 5'-GTGGTGTCTGTGTCATCGGA-3'; *4-BPI*: F 5'-CAGCCCTTCTCCCTCACT-3', R 5'-TTCCCAAGCACATCAACCT-3'; *AKT1*: F 5'-CGAGGACGCCAAGGAGA-3', R 5'-GTCATCTTGGTCAGGTGGTGT-3'; *C-RAF*: F 5'-TGGTGTGCTCTGCTCCCT-3', R 5'-ACTGCCTGCTACCTTACTTCCCT-3'; *GSK3b*: F 5'-AGACAAGGACGGCAGCAA-3', R 5'-TGGAGTAGAAGAAATAACGCAAT-3'; *70S* киназа a: F 5'-CAGCACAGCAAATCCTCAGA-3', R 5'-ACACATCTCCCTCTCCACCT-3'; *MTOR*: F 5'-CCAAAGGCAACAAGCGAT-3', R 5'-TTCACCAAACCGTCTCCAA-3'; *PDK1*: F 5'-TCACCAGGACAGCCAATACA-3', R 5'-CTCCTCGGTCACTCATCTTCA-3'; *POU4F1*: F 5'-CACGCTCTCGCACAACA-3', R 5'-ATCCGCTTCTGCTTCTGTCT-3'; *AR*: F 5'-GAGGGACAGCAGGCAGA-3', R 5'-GCTATCAGAACACACACACACT-3'; *ERS*: F 5'-TCCTGATGATTGGTCTCGTCT-3', R 5'-GATGTGGGAGAGGATGAGGA-3'; *ESR2*: F 5'-GGTCCATCGCCAGTTATCAC-3', R 5'-GCCTTACATCTTCCACGA-3'; *TRIM16*: F 5'-CAATGGAACGGGAAGGAG-3', R 5'-GGACGGTGTGCTGGCTTCT-3'; *PR*: F 5'-TGCCTATCCTGCCTCTCAAT-3', R 5'-CTTCCCTCCTCCTTTTATCTTT-3'; *GAPDH*: F 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R 5'-GCAACAATATCCACTTACCAGA-3'. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °C, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °C, 10 сек и 2 шаг 20 сек при температуре 60 °C. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore>).

В качестве референсного гена использовали ген GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по 2ΔΔCt по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

**Получение гомогенатов.** Замороженную ткань (100 мг) измельчали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСl буфера (pH = 7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000 g и 40 °C.

**Электрофорез.** Электрофорез проводили по Laemmli в 13 % полиакриламидном геле.

**Вестерн блоттинг.** После электрофореза переносили полипептиды на PVDF-мембрану (Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию проводили с антителами к SRC-1, SRC-3, LC3B (Affinity Biosciences, USA). Стандартизация проводилась относительно β-актина (рис. 1). Результаты выражали в процентах от содержания показателей в неизменной ткани. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Тест Манна-Уитни использовался для оценки значимых различий. Корреляционный анализ количественных показателей проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена (r). Различия считались значимыми при p < 0,05.

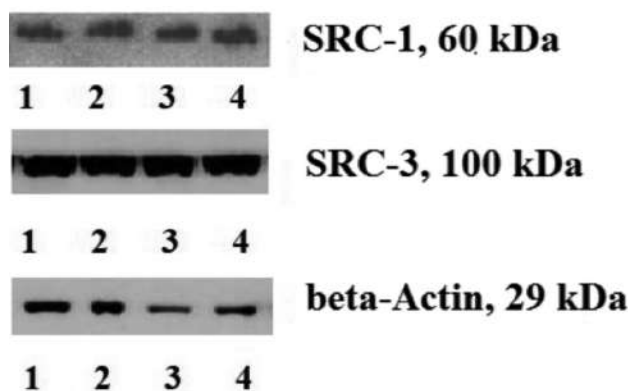


Рис. 1. Содержание белков SRC-1 SRC-3 в ткани опухоли щитовидной железы по данным Вестерн-блоттинга

### Результаты

Зафиксирован рост экспрессии SRC-3 в 1,3 раза у пациентов с фолликулярным подтипом опухоли по сравнению с классическим вариантом ПРЩЖ, что сопровождалось снижением содержания белка SRC-1 в 1,6 раза.

Отмечена связь мутации *BRAFV600E* в опухоли с экспрессией и содержанием SRC-1, которые снижались в 9,6 и 1,4 раза соответственно, по сравнению с опухолями без мутации. При этом содержание SRC-3 увеличивалось в 1,7 раза в ткани опухоли с мутантным белком c-RAF.

Показано увеличение уровня мРНК SRC-3 в 1,9 раза у больных с размером опухоли T<sub>3,4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> по сравнению с T<sub>1,2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. При этом значимых различий у пациентов в зависимости от наличия метастазов в регионарных узлах выявлено не было. Вклад белка SRC-3 был отмечен при формировании инвазивного потенциала опухоли, где происходил рост данного показателя в 1,5 раза в ткани опухоли с наличием признаков экстракапсулярного роста.

**Таблица 1. Содержание белка и экспрессия SRC-1 и SRC-3 в ткани ПРЦЖ в зависимости от клинико-морфологических параметров опухоли Me (Q1; Q4)**

Клинико-морфологические критерии	SRC-1	SRC-3
Гистологический подтип опухоли		
Уровень экспрессии (Усл. Ед.)		
Классический подтип	1.69 (0.24; 4.38)	<b>1.50 (0.24; 3.89)</b>
Фолликулярный подтип	0.69 (0.17; 2.46)	<b>2.00 (0.31; 5.18)*</b>
Содержание белка		
Классический подтип	<b>84.10 (22.00; 143.00)</b>	96.97 (45.00; 174.00)
Фолликулярный подтип	<b>53.33 (1.88; 68.10)*</b>	100.00 (32.00; 101.95)
Наличие мутации BRAFV600E		
Экспрессия (Усл. Ед.)		
Нет мутации	<b>1.45 (0.69; 2.98)</b>	0.58 (0.24; 4.84)
BRAFV600E	<b>0.15 (0.00; 1.38)**</b>	0.45 (0.00; 0.57)
Содержание белка		
Нет мутации	<b>122.45 (27.95; 215.00)</b>	<b>54.82 (24.85; 143.50)</b>
BRAFV600E	<b>90.00 (75.00; 264.80)**</b>	<b>92.00 (17.92; 188.00)**</b>
Размер опухоли		
Уровень экспрессии (Усл. Ед.)		
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1.8 (0.34; 2.55)	<b>0.96 (0.18; 3.19)</b>
T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	1.45 (0.17; 4.38)	<b>1.87 (0.45; 17.07)***</b>
Содержание белка		
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	60.72 (2.32; 102)	96 (45; 101.95)
T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	78.2 (22; 236)	113 (36; 188)
Наличие метастазирования в регионарные лимфоузлы		
Уровень экспрессии (Усл. Ед.)		
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1.82 (0.20; 7.12)	1.24 (0.15; 1.84)
T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	1.93 (0.27; 4.36)	0.57 (0.02; 5.52)
Содержание белка		
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	84.10 (15.00; 104.90)	100.97 (45.00; 118.00)
T <sub>3-4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	68.10 (22.00; 264.80)	79.00 (32.00; 188.00)
Наличие инвазии в капсулу		
Экспрессия (Усл. Ед.)		
Нет инвазии	1.62 (0.24; 27.86)	2.00 (0.24; 3.89)
Есть инвазия	1.60 (0.17; 2.38)	0.96 (0.45; 4.84)
Содержание белка		
Нет инвазии	60.71 (2.10; 97.45)	<b>76.00 (48.32; 101.95)</b>
Есть инвазия	78.20 (26.80; 143.00)	<b>113.00 (45.00; 174.00)****</b>

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с опухолями с фолликулярным подтипом,  $p < 0,05$ ; \*\* — значимость различий по сравнению с пациентами с наличием мутации BRAFV600E,  $p < 0,05$ ; \*\*\* — значимость различий по сравнению с пациентами с размером опухоли T<sub>3-4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>,  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* — значимость различий по сравнению с пациентами с наличием инвазии опухоли в капсулу ЦЖ,  $p < 0,05$

Были изучены корреляционные ассоциации между исследуемыми показателями (табл. 2). Выявлены прямые корреляции между SRC-1, SRC-3 и транскрипционным фактором NF-κB p65 ( $r_1 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ), HIF-1 ( $r_1 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ), что могло также оказать влияние на содержание ангиогенных факторов. Так в результате корреляционного анализа между коактиваторами и ангиогенными

факторами, были выявлены корреляции между экспрессией SRC-1, VEGFR2 ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) и SRC-3, CAIX ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружены статистически значимые связи между экспрессией SRC-1, SRC-3 и транскрипционными факторами TRIM16 ( $r_1 = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), Bm-3α ( $r_1 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ), а также ERα ( $r_1 = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) и ERβ ( $r_1 = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ;  $r_2 = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ).



**Таблица 2. Корреляционные связи между экспрессией SRC-1 и SRC-3 и экспрессией транскрипционных, ростовых факторов и рецепторов стероидных гормонов**

Показатели	r	p	Показатели	r	p
SRC-1 & NF-κB p65	<b>0.409</b>	< <b>0.001</b>	SRC-3 & NF-κB p65	<b>0.414</b>	< <b>0.001</b>
SRC-1 & NF-κB p50	0.210	0.101	SRC-3 & NF-κB p50	-0.013	0.915
SRC-1 & HIF-1	<b>0.489</b>	< <b>0.001</b>	SRC-3 & HIF-1	0.427	< 0.001
SRC-1 & HIF-2	0.171	0.182	SRC-3 & HIF-2	<b>-0.147</b>	<b>0.253</b>
SRC-1 & VHL	-0.156	0.444	SRC-3 & VHL	0.078	0.708
SRC-1 & VEGF	0.126	0.328	SRC-3 & VEGF	-0.054	0.678
SRC-1 & CAIX	0.165	0.199	SRC-3 & CAIX	<b>0.337</b>	< <b>0.05</b>
SRC-1 & VEGFR2	<b>0.389</b>	< <b>0.05</b>	SRC-3 & VEGFR2	0.188	0.143
SRC-1 & TRIM16	<b>0.462</b>	< <b>0.001</b>	SRC-3 & TRIM16	<b>0.499</b>	< <b>0.001</b>
SRC-1 & Brn-3α	<b>0.434</b>	< <b>0.001</b>	SRC-3 & Brn-3α	<b>0.421</b>	< <b>0.001</b>
SRC-1 & ERα	<b>0.339</b>	< <b>0.01</b>	SRC-3 & ERα	<b>0.362</b>	< <b>0.01</b>
SRC-1 & ERβ	<b>0.440</b>	< <b>0.001</b>	SRC-3 & ERβ	<b>0.372</b>	< <b>0.01</b>
SRC-1 & AR	0,233	0,068	SRC-3 & Ar	0,213	0,097
SRC-1 & PR	-0,045	0,832	SRC-3 & PR	-0,168	0,432

Примечание: r — коэффициент Спирмена; p — значимость различий

**Таблица 3. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов и рецепторов стероидных гормонов в зависимости от наличия инвазии в капсулу и мутации BRAFV600E, Me (Q1; Q4)**

Показатели, Усл. Ед.	Мутация BRAFV600E		Инвазия в капсулу щитовидной железы	
	Нет мутации	Есть мутация	Нет инвазии	Наличие инвазии
NF-κB p65	<b>0.63 (0.05; 2.72)</b>	<b>9.39 (1.03; 32.00)*</b>	1.35 (0.25; 5.90)	0,76 (0.14; 10.37)
NF-κB p50	<b>0.89 (0.08; 4.59)</b>	<b>3.67 (0.22; 96.86)*</b>	<b>0.5 (0.08; 3.25)</b>	<b>1.07 (0.35; 89.33)**</b>
HIF-1	<b>0.25 (0.01; 2.04)</b>	<b>1.48 (0.13; 5.78)*</b>	<b>1.13 (0.25; 7.46)</b>	<b>0.21 (0.02; 8.95)**</b>
HIF-2	0.65 (0.13; 2.14)	0.82 (0.2; 33.14)	0.91 (0.25; 8)	0.60 (0.16; 1.56)
VHL	<b>0.26 (0.02; 0.70)</b>	<b>4.51 (0.41; 56.59)*</b>	<b>1.79 (0.17; 11.5)</b>	<b>0.41 (0.1; 2.15)**</b>
VEGF	<b>0.38 (0.13; 20.00)</b>	<b>2.15 (0.05; 26.35)*</b>	0.50 (0.15; 13.19)	0.41 (0.02; 2.01)
CAIX	0.99 (0.25; 4.00)	1.09 (0.20; 2.94)	<b>0.65 (0.03; 3.53)</b>	<b>1.13 (0.23; 4.56)**</b>
VEGFR2	0.65 (0.06; 4.95)	0.62 (0.11; 8.51)	0.56 (0.04; 2.83)	0.55 (0.06; 6.82)
Brn-3α	<b>0.53 (0.04; 2.62)</b>	<b>1.86 (0.08; 15.12)*</b>	0.66 (0.13; 5.77)	1.06 (0.19; 3.85)
TRIM16	0.81 (0.07; 2.58)	0.54 (0.04; 3.30)	<b>2.36 (0.40; 32.62)</b>	<b>0.43 (0.04; 2.29)**</b>
ERα	0.63 (0.36; 2.42)	1.39 (0.05; 9.09)	1.00 (0.36; 6.98)	0.60 (0.03; 3.48)
ERβ	1.07 (0.5; 3.34)	1.16 (0.08; 6.70)	1.00 (0.21; 8.33)	1.24 (0.34; 7.23)
AR	1.00 (0.22; 3.25)	1.16 (0.05; 11.49)	<b>1.62 (0.25; 4.38)</b>	<b>0.62 (0.05; 1.65)**</b>
PR	0.48 (0.11; 1.74)	0.18 (0.03; 1.08)	0.58 (0.03; 1.10)	0.34 (0.60; 1.17)

Примечание: \* — значимость различий по сравнению с пациентами с наличием мутации BRAFV600E, p < 0,05; \*\* — значимость различий по сравнению с пациентами с наличием признаков инвазии в капсулу ЩЖ, p < 0,05

Полученные данные были верифицированы при сравнении групп больных в зависимости от наличия мутации BRAFV600E и от наличия инвазии в капсулу щитовидной железы. Выявлены молекулярные особенности опухоли, связанные с наличием мутации (табл. 3). В условиях наличия мутантного белка c-RAF зафиксировано повышение содержания мРНК транскрипционных факторов NF-κB p65 и NF-κB p50 в 14,9 и 4,1

раза соответственно, по сравнению с больными без мутации в опухоли. Активация процессов ангиогенеза в данном случае была связана с повышением уровня мРНК HIF-1, VHL и VEGF в 5,92; 17,3 и 5,6 раза соответственно. Стоит отметить, что изменение состояния рецепторов стероидных гормонов отмечено при повышенном содержании мРНК транскрипционного фактора Brn-3α в 3,5 раза в трансформированной

ткани с мутантным белком b-RAF по сравнению пациентами без мутации *BRAFV600E*.

Показано, что активация транскрипционных, ростовых факторов, рецепторов стероидных гормонов связана с формированием инвазивного потенциала опухоли. Так повышение экспрессии транскрипционного фактора NF-κB в 2,1 раза и снижение экспрессии HIF-1 в 5,3 отмечалось в ткани опухоли с наличием признаков экстратироидного роста по сравнению с пациентами без инвазии, что сопровождалось снижением уровня мРНК VHL в 4,4 и повышением экспрессии CAIX в 1,7 раза. При этом выявлены изменения рецепторов стероидных гормонов, что было связано со снижением экспрессии AR и TRIM16 в 2,6 и 5,4 раза соответственно.

### Обсуждение

Выявлены значимые ассоциации содержания мРНК и белкового продукта SRC-1 и SRC-3 с формированием инвазивного потенциала опухоли. Снижение уровня мРНК SRC-1 и SRC-3 было выявлено при фолликулярном подтипе опухоли, что свидетельствует о их роли в развитии агрессивных свойств опухоли. Стоит отметить, что распространение опухоли, увеличение размеров и развитие признаков инвазии в капсулу щитовидной железы протекало на фоне роста экспрессии и содержания белка SRC-3 в ткани опухоли.

При этом молекулярный портрет опухоли при наличии мутации *BRAFV600E* был связан с разнонаправленными изменениями экспрессии SRC-1 и SRC-3. Выраженный рост содержания белка SRC-3 выявлен в случае мутации, что приводило к гиперэкспрессии транскрипционных и ростовых факторов, опухолевой прогрессии и активации неоангиогенеза за счет увеличения уровня мРНК NF-κB, HIF-1, VHL и VEGF [8, 13]. Известно, что мутация *BRAFV600E* является ключевой в формировании агрессивного инвазивного и метастатического потенциала опухоли [2], что отмечалось в ранее проведенных исследованиях [4–5].

Вероятно, ко-активаторы стероидных рецепторов влияют на повышение содержания мРНК ростовых факторов за счет положительного влияния на экспрессию транскрипционных факторов NF-κB, *Wnt-3α*. Подобное влияние в значительной степени обусловлено влиянием SRC-3 [8, 10]. Известен вклад исследуемых показателей в регуляцию транскрипции большинства факторов, занимающих ключевые позиции в онкогенезе при раке щитовидной железы [11]. Известно влияние *Wnt-3α* на экспрессию рецепторов эстрогенов, что определяет прогноз заболевания [9]. При наличии мутации *BRAFV600E* отмечается преимущественное влияние фактора *Wnt-3α* на рецепторный статус эстрогенов в опухоли.

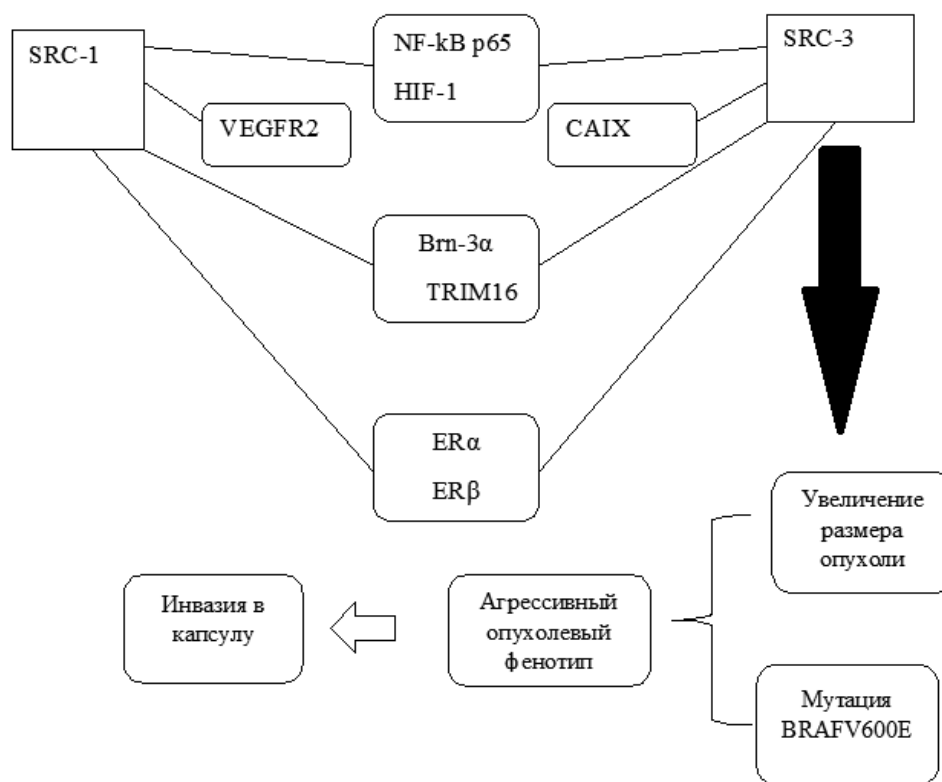


Рис. 2. Вклад ко-активаторов стероидных гормонов, транскрипционных, ростовых факторов и рецепторов стероидных гормонов в формировании инвазивного потенциала опухоли с учетом клинико-морфологических параметров опухоли

При наличии признаков инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы были выявлены изменения транскрипционных и ростовых факторов NF-κB, HIF-1, CAIX на фоне снижения мРНК андрогенового рецептора и TRIM16. Приведенные данные свидетельствуют о снижении роли онкосупрессоров, что, возможно, способствует опухолевой прогрессии [6, 11]. Особенности гормональной рецепции относятся к малоизученным факторам опухолевой прогрессии при раке щитовидной железы, однако известно, что гормональный профиль связан с ростом опухоли и развитием регионарных метастазов [12]. Выявлено повышение мРНК рецепторов транскрипционных факторов Brn-3α и TRIM16 у больных с папиллярным раком щитовидной железы по сравнению с нормальной тканью [4-5], что указывает на их участие в процессах онкогенеза.

На рис. 2 представлены данные о вкладе коактиваторов стероидных гормонов, транскрипционных, ростовых факторов и рецепторов стероидных гормонов в формирование инвазивного потенциала опухоли. Выявлены особенности активации ростовых факторов для SRC. Экспрессия SRC-1 связана с уровнем мРНК VEGF, что сопровождается наличием мутации *BRAFV600E*. В то же время выявлена ассоциация между SRC-3 и CAIX, связанной с наличием признаков инвазии в капсулу щитовидной железы.

Известно, что инвазивный потенциал опухоли определяет прогноз заболевания в отношении развития рецидивов. Выявлена значимая роль высокого уровня SRC-3 в развитии признаков инвазии опухоли, ассоциированной с активацией каскада молекулярных факторов, в т. ч. за счет мутации *BRAFV600E*, влияющих на неоангиогенез, апоптоз и уход опухолевых клеток от иммунного надзора.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Спирина Л.В., Ковалева И.В., Чойнзонов Е.Л. — разработка концепции, планирование и проведение эксперимента;

Чижевская С.Ю. — набор клинического материала и данных;

Спирина Л.В. — анализ полученных данных;

Спирина Л.В. — написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

Ковалева И.В., Кондакова И.В. — редактирование статьи и оформление.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol.* 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00102.
2. Keskin FE, Ozkaya HM, Ferahman S, et al. The role of different molecular markers in papillary thyroid cancer patients with acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;127(07):437–44. doi:10.1055/a-0629-9223.
3. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/mTOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64:208–215 [Spirina LV, Chizhevskaya SYu, Kondakova IV. Expression of transcription and growth factors and the AKT/m-TOR signaling pathway components in papillary thyroid cancer. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(4):208–15 (In Russ.)]. doi:10.14341/probl9310.
4. Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Рецепция половых стероидных гормонов в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с экспрессией и содержанием транскрипционных факторов Brn-3α и TRIM16. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166:237–240 [Spirina LV, Chizhevskaya SYu, Kondakova IV, Choinzonov EL. Reception of sex steroid hormones in thyroid papillary cancer tissue and relationship with expression and content of transcription factors Brn-3α and TRIM16. *Bull Exp Biol Med.* 2018;166:237–240. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-018-4322-4.
5. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med.* 2019;16(3):450–60. doi:10.7150/ijms.29935.
6. Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kovaleva IV, Kondakova IV. The association of the BRAF-V600E mutation with the expression of the molecular markers in the primary tumor and metastatic tissue in papillary thyroid cancer. *asian pacific journal of cancer prevention.* 2021;22(7):2017–24. doi:10.31557/apjcp.2021.22.7.2017.
7. Walsh CA, Bolger JC, Byrne C, et al. Global gene repression by the steroid receptor coactivator SRC-1 promotes oncogenesis. *cancer research.* 2014;74(9):2533–44. doi:10.1158/0008-5472.can-13-2133.
8. Gao B, Guo L, Luo D, et al. Steroid receptor coactivator-1 interacts with NF-κB to increase VEGFC levels in human thyroid cancer. *Bioscience Reports.* 2018;38(3). doi:10.1042/bsr20180394.
9. Wu M-Y, Fu J, Xu J, et al. Steroid receptor coactivator 3 regulates autophagy in breast cancer cells through macrophage migration inhibitory factor. *Cell Res.* 2012;22(6):1003–21. doi:10.1038/cr.2012.44.
10. Spirina LV, Yunusova NV, Kondakova IV, et al. Transcription factors Brn-3α and TRIM16 in cancers, association with hormone reception. *Heliyon.* 2019;5(8):e02090. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02090.
11. Shrestha A, Bruckmueller H, Kildalsen H, et al. Phosphorylation of steroid receptor coactivator-3 (SRC-3) at serine 857 is regulated by the p38MAPK-MK2 axis and affects NF-κB-mediated transcription. *Scien-*

- tific Reports. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-68219-4.
12. Browne AL, Charmsaz S, Varešlija D, et al. Network analysis of SRC-1 reveals a novel transcription factor hub which regulates endocrine resistant breast cancer. *Oncogene* [Internet]. 2018;37(15):2008–21. doi:10.1038/s41388-017-0042-x.
13. Rajabi S, Dehghan MH, Dastmalchi R, et al. The roles and role-players in thyroid cancer angiogenesis. *Endocr J*. 2019;66(4):277–93. doi:10.1507/endocrj.ej18-0537.

Поступила в редакцию 01.02.2023  
 Прошла рецензирование 10.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

*Спирина Людмила Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, spirinalvl@mail.ru.  
*Ковалева Ирина Владимировна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>.  
*Чижевская Светлана Юрьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>.  
*Кондакова Ирина Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0907-4615>.  
*Чойнзонов Евгений Лхаматсыренович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.

*Spirina Luidmila Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, email: spirinalvl@mail.ru.  
*Kovaleva Irina Vladimirovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>.  
*Chizhevskaya Svetlana Yurievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>.  
*Kondakova Irina Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0907-4615>.  
*Choynzonov Evgeny Lkhamatsyrenovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>.





*Е.В. Цырлина, Т.Е. Порошина, Д.А. Васильев, Е.А. Еналдиева,  
 П.В. Криворотко, Л.М. Берштейн*

## Повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы

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

*E.V. Tsyrlina, T.E. Poroshina, D.A. Vasiliev, D.A. Enaldieva, P.V. Krivorotko, L.M. Bershtein*

## DNA Damage in Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Breast Cancer

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

**Введение.** Сложная биология рака молочной железы (РМЖ) диктует необходимость поиска биомаркеров, которые могут дифференцировать индолентный рост от агрессивного и более точно предсказывать ответ на лечение.

**Цель.** Оценить степень генотоксического повреждения ДНК в мононуклеарах периферической крови (МНПК) у первичных пациентов с РМЖ, и сопоставить этот показатель с клиническими параметрами.

**Материалы и методы.** У 64 пациентов с первичным РМЖ T1-2N0-1M0 до начала лечения и 83 женщин без онкологической патологии в качестве группы сравнения методом «комет» определена степень повреждения ДНК в МНПК.

**Результаты.** Показано, что у пациентов с РМЖ имело место статистически достоверное повышение степени повреждения ДНК в МНПК. Так медиана процента лимфоцитов с «кометой» у пациентов РМЖ составила 26,0 (17,50; 34,50), а в группе сравнения у женщин того же возраста — 9,0 (3,00; 16,00), при  $p < 0,0001$ . Генотоксические проявления были более выражены у пациентов с благоприятными клиническими признаками опухолевого процесса. Выявлена тенденция к повышению процента комет при РЭ+РП+ новообразованиях, у которых медиана процента комет составила 28,0 (19,0; 36,0), а в группе РЭ-РП- этот показатель равнялся 20,5 (16,0; 28,0).

**Заключение.** Степень повреждения ДНК в МНПК при РМЖ следует рассматривать как влияние общих генотоксических сдвигов, приведших к развитию опухолевого процесса, а не как результат влияния собственно новообразования молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови; метод «комет»

**Для цитирования:** Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Васильев Д.А., Еналдиева Е.А., Криворотко П.В., Берштейн Л.М. Повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(4):692–698. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-692-698

**Introduction.** The complex biology of breast cancer (BC) requires the search for biomarkers that can differentiate indolent growth from aggressive growth and more accurately predict response to treatment.

**Aim.** To evaluate the degree of genotoxic DNA damage in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in primary BC patients and to compare this indicator with clinical parameters.

**Materials and methods.** The degree of DNA damage in PBMCs was determined in 64 patients with primary T1-2N0-1M0 BC before treatment and 83 cancer-free patients as a comparison group using the COMET method.

**Results.** BC patients had a statistically significant increase in the degree of DNA damage in PBMCs. The median percentage of lymphocytes with COMET in BC patients was 26.0 (17.50; 34.50), and in the comparison group of the same age 9.0 (3.00; 16.00),  $p < 0.0001$ . Genotoxic manifestations were more pronounced in patients with favorable clinical signs of tumor process. There was a tendency to increase the percentage of comets in RE+RP+ neoplasms, in which the median percentage of comets was 28.0 (19.0; 36.0), while in the RE-RP- group it equaled to 20.5 (16.0; 28.0).

**Conclusion.** The degree of DNA damage in PBMCs in BC should be considered as an effect of general genotoxic shifts that led to the development of the tumor process, rather than a result of the influence of the breast neoplasm itself.

**Keywords:** breast cancer; DNA damage in peripheral blood mononuclear cells; comet method

**For citation:** Tsyrlina EV, Poroshina TE, Vasiliev DA, Enaldieva DA, Krivorotko PV, Bershtein LM. DNA damage in peripheral blood mononuclear cells in patients with breast cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):692–698. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-692-698

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых частых опухолей женщин, является сложным гетерогенным заболеванием, характе-

ризующимся многими морфологическими, клиническими и молекулярными особенностями, а также различным течением, чувствительностью к терапии и прогнозом [1]. Разработан ряд гистоморфологических критериев, которые позво-

ляют с большей или меньшей достоверностью планировать терапию РМЖ. К такого рода критериям относятся: локализация опухоли (дуктальная или лобулярная), наличие инвазии в окружающие структуры, присутствие в опухолевых клетках рецепторов стероидных гормонов [2], рецептора эпидермального фактора роста (HER2-позитивный или HER2-негативный), а также маркера пролиферативной активности Ki 67 [3].

Однако сложная биология РМЖ диктует необходимость поиска биомаркеров, которые могут дифференцировать индолентный рост от агрессивного, и более точно предсказывать ответ на лечение. Значительные изменения диагностика РМЖ претерпевает благодаря геномным и транскриптомным технологиям, которые делают возможным проводить анализ экспрессии генов и статуса мутаций, что позволяет более точно классифицировать опухоли в отношении диагностики и прогноза [4, 5]. Однако эти методы на сегодняшний день доступны ограничено.

В то же время показано, что важным параметром, отражающим развитие и течение злокачественных опухолей, является генотоксическое повреждение ДНК [6], которое фиксируется как в клетках опухоли [7], так и в мононуклеарах периферической крови (МНПК) пациентов [8].

Повреждение ДНК, возникающее в клетках организма, приводит к развитию геномной нестабильности и является, во многих случаях, первым шагом в процессах канцерогенеза, развития основных неинфекционных заболеваний, ускоренного старения и смерти [9, 10]. В качестве хорошо воспроизводимого и выгодного экономически метода, позволяющего оценить степень повреждения ДНК, используется метод «комет». Согласно этому методу, клетки, в которых проводится оценка состояния ДНК, подвергаются лизису и последующему электрофорезу в слое агарозы. В результате ядерная ДНК под влиянием электрического тока выходит из клетки и создает структуру, похожую на «комету». Хвост «кометы» содержит поврежденную ДНК. После налаживания лабораторной процедуры, метод доступен в исполнении, чувствителен к оценке и в связи с этим может быть широко адаптирован к исследованию различных патологических процессов [11, 12].

С помощью этого метода было показано, что повреждение ДНК обнаруживается при различных злокачественных опухолях [13]. Также в литературе имеется ряд работ, в которых исследована степень повреждения ДНК непосредственно в клетках РМЖ и в мононуклеарах периферической крови пациентов с опухолями молочной железы. Исследование «кометным» методом повреждений ДНК непосредственно в клетках опу-

холи, полученных в процессе оперативного вмешательства, в силу гетерогенности результатов не позволило связать характеристики «комет» с определенным подтипом РМЖ [14]. Хотя в той же работе авторы пишут, что значительные различия были выявлены между биологическими подгруппами. Самая высокая средняя степень повреждения ДНК наблюдалась в трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ), а самая низкая — в подгруппе люминального А рака, который характеризуется благоприятным течением и высокой чувствительностью к проводимому лечению. Разница не была статистически значимой, однако возможно это определяется небольшим числом пациентов и неравным размером выборки между подгруппами [14]. В частности, с агрессивностью опухолевого процесса статистически достоверно коррелировал и уровень повреждения ДНК, оцененный по проценту «комет», у пациентов с раком шейки матки [15]. Что касается данных в отношении РМЖ, то выявленная гетерогенность в степени повреждения ДНК в опухолевых клетках может быть причиной и того, что некоторые опухоли люминального А подтипа текут агрессивно, а некоторые ТНРМЖ отличаются благоприятным течением.

Повреждение и нарушение репарации ДНК, происходящее в процессе канцерогенеза и роста опухоли, обнаруживается не только в опухолевых клетках, но сопровождается аналогичными изменениями на уровне МНПК [16]. Доступность мононуклеаров, возможность производить повторные исследования на фоне терапии привело к широкому использованию этих клеток в «кометном» методе при различных онкологических патологиях. Важно отметить, что изменения в структуре ДНК не только обнаруживались практически при всех видах новообразований [13], но и могли зависеть от клинических особенностей опухолевого процесса. В качестве одного из примеров могут быть приведены результаты исследований, выполненных у пациентов с герминогенными опухолями, в которых было показано, что степень повреждения ДНК в МНПК коррелирует со стадией опухолевого процесса и прогнозом течения заболевания [17], а также с развитием гематологической токсичности при проведении у этих пациентов химиотерапии [18]. Одновременные изменения ДНК в опухолевых клетках MCF-7 и в МНПК наблюдались под влиянием тамоксифена [19].

В отношении пациентов с РМЖ показано, что до начала химиотерапии у них наблюдалось статистически значимое, по сравнению со здоровыми донорами крови, увеличение таких показателей, характеризующих степень повреждения ДНК, как длина хвоста «кометы», а также

выявлена статистически недостоверная связь параметров «комет» со стадией заболевания. Уровень базального повреждения ДНК был выше у больных РМЖ, чем в контроле, и разница была более выражена, если пациентки были обследованы после химиотерапии [20, 21].

Использование МНПК позволяет проводить исследования у пациентов на фоне лечения и, в частности, на фоне химиотерапии. Метод выявления повреждения ДНК в МНПК является чувствительным методом, способным обнаруживать повышенную миграцию ДНК в клетках крови пациентов уже через час после завершения первого цикла химиотерапии [22].

Динамика изменения параметров «комет» может быть различной. Повреждения ДНК, в МНПК, которое определяется, с одной стороны, как признак наличия опухоли, а с другой, как следствие непосредственного токсического действия химиотерапии, развивается не в 100 % случаев. Сам факт выявления таких нарушений в структуре ДНК свидетельствует, возможно, о наличии определенного эндогенного фона, приводящего к повреждению ДНК, в т. ч. и в МНПК. Снижение числа комет после химиотерапии может свидетельствовать об элиминации мононуклеаров с разрушенной ДНК и свидетельствовать о чувствительности опухолевого процесса к проводимому лечению.

Исходные уровни повреждения ДНК могут быть связаны, в т. ч. с генотипом GSTM1, кодирующим фермент глутатион-S-трансферазу, который участвует в антиоксидантной защите организма, в результате чего происходит обезвреживание продуктов перекисного окисления липидов и пероксидов ДНК [23]. Важным наблюдением является тот факт, что помимо исходного генотоксического эффекта генотип GSTM1 определяет повреждение ДНК в МНПК, возникающее под влиянием химиотерапевтических препаратов. Эта связь продемонстрирована в работе E. Uriol и соавт. [24], которые, используя метод «комет», показали, что существует зависимость степени повреждения ДНК с полиморфизмам GSTM1. Это выражалось в таких показателях как количество комет, образовавшихся в МНПК после химиотерапии, а также в величине «момента хвоста комет». В этой же работе показано, что исходные уровни повреждения ДНК связаны с экспрессией гормональных рецепторов. В работе представлены также данные, показывающие, что эти же параметры «комет» — момента хвоста «кометы» в сочетании со стадией болезни могут предсказывать рецидив рака через пять лет [24]. Это наблюдение представляет большой интерес, однако прежде чем кометный анализ можно будет использовать в качестве инструмента для онкологов, эта взаи-

мосвязь должна быть подтверждена у большего числа пациентов, а также должны быть решены проблемы стандартизации и интерпретации данных.

Представляется целесообразным оценить степень повреждения ДНК в МНПК у первичных больных РМЖ и сопоставить полученные результаты с клиническими параметрами.

## Материалы и методы

В работу были включены 64 пациентки с РМЖ T1-2N0-1M0, поступивших в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России для оперативного лечения, и 83 здоровых женщины в качестве группы сравнения. Все пациенты и обследованные в группе сравнения подписывали информированное согласие на проведение исследования у них степени повреждения ДНК методом «комет». Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Пациенты и женщины в группе сравнения были разделены на две группы соответственно возрасту. В результате 24 пациентки с РМЖ имели медиану возраста 40,0 (интерквартильный размах (ИР) 36,0; 42,0), что соответствовало репродуктивному периоду жизни женщины, и 40 находились в менопаузе с медианой возраста 64,0 (ИР 58,0; 70,0). Соответственно в группе сравнения 34 человека составили молодую группу с медианой возраста 25,0 (ИР 23,0; 30,0) и 49 старшую с медианой возраста — 59,0 (ИР 48,0; 64,0).

У всех лиц, включенных в исследование, определяли содержание ДНК-комет в мононуклеарах периферической крови. Для получения фракции мононуклеаров кровь, взятую в пробирки с ЭДТА, наслаивали на градиент плотности фикола/верографина (1,077 г/мл), затем пробирки центрифугировали 30 мин при скорости 1200 об/мин; после центрифугирования клетки отмывали три раза физиологическим раствором с 0,001M фосфатным буфером. Для исследования повреждения ДНК использовали протокол метода, описанный V.J. McKelvey-Martin и соавт. и адаптированный в лаборатории эндокринологии Института онкологии им. Н.Н. Петрова [25]. Метод основан на лизисе клеток в щелочной среде с последующим электрофорезом в постоянном электрическом поле и окрашиванием препаратов флуоресцентным красителем (в нашем исследовании — DAPI (4', 6-диамидино-2-фенилиндол, дигидрохлорид) — синий флуоресцентный краситель ДНК. При оценке под микроскопом клетки представлены в виде электрофоретического следа фрагментов ДНК — «кометы». Длина следа фрагментов и доля ДНК в хвосте «кометы» связаны со степенью повреждения ДНК клетки. Форма и размеры клеток оценивались визуально в процессе микроскопии и затем измерялись по программе CASPS (Comet Score, TriTek Corp. USA). «Кометой», на основании наших предварительных расчетов, считается клетка, в хвосте которой содержится > 4,5 % ДНК. В индивидуальных клетках определялись следующие показатели: длина «кометы», длина хвоста «кометы», % ДНК в хвосте, момент хвоста «кометы» (произведение длины хвоста «кометы» на долю ДНК в нём) и процент «комет».

Статистический анализ производился с помощью пакета программ Statistica 12. При оценке показателей с помощью описательной статистики было выявлено отклонение от нормального распределения. В связи с этим данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Помимо этого, производили анализ по Манн-Уитни и Спирмену.

**Таблица 1. Степень повреждения ДНК в мононуклеарах периферической крови у больных раком молочной железы и в группе сравнения**

Показатель	РМЖ вся группа (n 64)	РМЖ < 45 лет (n 24)	РМЖ > 50 лет (n 40)	Группа сравнения < 40 лет (n 34)	Группа сравнения > 45 лет (n 49)
Возраст (лет)*	57,5 (42,00; 68,00)	40,0 (36,00; 42,00)	64,0 (58,00; 70,00)	25,0 (23,00; 30,00)	59,0 (48,00; 64,00)
Длина хвоста(пиксели)*	20,3 (12,42; 31,25)	23,7 (11,34; 35,08)	19,2 (13,63; 29,68)	5,3 (2,90; 9,88)	7,2 (2,06; 12,69)
% ДНК в хвосте *	10,6 (6,86; 15,54)	12,6 (6,03; 18,23)	9,9 (7,40; 13,99)	1,7 (0,67; 4,24)	2,6 (0,68; 4,73)
Момент хвоста (усл.ед)*	9,2 (5,48; 16,81)	12,6 (4,41; 20,46)	8,7 (5,83; 14,63)	1,3 (0,23;4,08)	2,2 (0,43; 3,83)
% Комет*	26,0 (17,50; 34,50)	27,5 (16,00; 40,00)	24,0 (18,50; 34,50)	6,0 (4,00; 10,00)	9,0 (3,00; 16,00)

Примечание:\* Me (lq; hq)

**Таблица 2. Сопоставление параметров повреждения ДНК у пациентов с РМЖ и в группе сравнения по Манн-Уитни**

Параметры	РМЖ (n = 64)	Группа сравнения (n = 45)	U / p
Возраст (лет)*	57,5 (42,00; 68,00)	59,0 (48,00; 64,00)	1318,5
Длина хвоста (пиксели)*	20,3 (12,42; 31,25)	7,2 (2,06; 12,69)	432,5**
% ДНК *	10,6 (6,86; 15,54)	2,6 (0,68; 4,73)	247,5**
Момент хвоста (усл. ед)*	9,2 (5,48; 16,81)	2,2 (0,43; 3,83)	327,0**
% Комет *	26,0 (17,50; 34,50)	9,0 (3,00; 16,00)	389,0**

Примечание: \* Me (lq; hq) \*\* p < 0,0001

**Таблица 3. Сопоставление процента комет в мононуклеарах периферической крови и момента хвоста кометы с показателем Ki67**

Ki 67	Число больных	% Комет *	Момент хвоста кометы *
< 10	18	30,5 (20,0; 41,0)	11,93 (5,82; 16,82)
10-20	13	32,0 (19,0; 37,0)	13,08 (7,6;1-20,89)
21-30	7	27,0 (15,0; 32,0)	15,19 (2,03; 16,86)
31-40	6	19,0 (16,0; 24,0)	5,79 (4,01; 7,64)
41-50	17	21,0 (14,0; 28,0)	7,88 (4,60; 15,04)
> 50	14	18,5 (14,0; 28,0)	9,59 (4,60; 15,04)

Примечание: \* Me (lq; hq)

### Результаты

В работе представлены результаты обследования пациентов, имевших наиболее часто встречающийся инвазивный протоковый рак тип NST (No Special Type или инвазивный рак без признаков специфичности), который встречается в 75–80 % случаев РМЖ [26]. Выявлено (табл. 1), что у пациентов с опухолью молочной железы по сравнению с контролем имело место значительное повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови. Это выражалось в более высоком проценте образовавшихся «комет», а также в увеличении таких параметров, характеризующих генотоксический эффект, как содержание в комете ДНК, в моменте и величине хвоста кометы.

Пациенты и здоровые лица были распределены по возрасту, для оценки влияния последнего на данные показатели (табл. 2). Следует отметить, что если в группе сравнения отмечена

тенденция к увеличению с возрастом степени повреждения ДНК, что отражает кумуляцию генотоксических воздействий по мере старения организма, то у пациентов с опухолями выраженность повреждения ДНК в молодой группе была выше. Трудно сказать, является ли это наблюдение результатом влияния опухоли или отражает особенности организма и происходящие в нем процессы канцерогенеза. Различия между группами по всем параметрам, кроме возраста, высоко статистически достоверны (табл. 2). Учитывая, что группа молодого контроля существенно отличалась по возрасту, статистический анализ был произведен только между пациентами РМЖ и женщинами группы сравнения старшего возраста, между которыми, как видно из табл. 2, отсутствуют статистические различия по этому параметру.

Проанализирована связь степени повреждения ДНК с такими клиническими параметрами как уровень рецепторов, размер опухолевого



узла и величина маркера пролиферативной активности опухолевой клетки Ki67. В отношении корреляций степени повреждения ДНК в МНПК и рецепторного статуса опухоли статистически достоверных данных не получено. Выявлена тенденция к повышению процента комет при РЭ+, РП+ новообразованиях. Так при рецептор положительных опухолях медиана процента комет составила 28,0 (19,0; 36,0), а в группе РЭ-РП- этот показатель равнялся 20,5 (16,0; 28,0). Мы не учитывали связь с рецепторами к ЭФР (эпидермального фактора роста, HER 2), т. к. число пациентов с опухолями HER2+ было малочисленным. Также не было получено достоверных различий между степенью повреждения ДНК в МНПК и размером опухолевого узла. У пациентов с опухолями меньшего размера (< 1,1 см) процент комет составил 39,0 % (22,0; 55,0), а при величине первичного узла > 3,0 см — 29,0 % (22,0; 34,5), но разница была статистически не достоверной. Статистически достоверной была связь с маркером пролиферативной активности Ki67. Согласно этому наблюдению, степень повреждения ДНК в МНПК была выше при более низком показателе Ki67 (табл. 3). Коэффициент корреляции по Спирмену между процентом «комет» и величины Ki67 составил 0,06,  $p < 0,05$ .

Таким образом, показано, что у пациентов с опухолями молочной железы до начала лечения имело место статистически достоверное повышение степени повреждения ДНК в МНПК. Причем, учитывая тот факт, что большая часть обследованных пациентов имела опухоли T1-2N0-1M0, лечение которых после проведенного обследования было начато с оперативного вмешательства, можно предполагать, что выявленные генотоксические проявления зависели от процессов, происходящих на уровне организма. К такому выводу заставляет прийти тот факт, что повреждения ДНК были более выражены у пациентов с благоприятными клиническими признаками опухолевого процесса.

### Обсуждение

В литературе в отношении связи степени повреждения ДНК и клинического статуса опухоли получены неоднозначные результаты. В работах, выполненных на опухолевых клетках, с одной стороны, не выявлено зависимости степени повреждения ДНК и клиники опухолевого процесса [14], а с другой, показано что повреждение ДНК коррелировало с более агрессивным течением заболевания [27]. При определении степени повреждения ДНК в МНПК показано, что имеет место статистически значимое увеличение длины хвоста «кометы» при более агрессивной

клиники РМЖ, в то же время связь параметров «комет» со стадией заболевания была не достоверна [19, 20, 21]. Важное значение также имеют работы, в которых оценивалась динамика повреждения ДНК в процессе лечения пациентов РМЖ. В данном случае оценивался непосредственный генотоксический эффект самой химиотерапии и последующая динамика параметров комет, отражающие репарацию ДНК. В частности показано, что увеличение степени повреждения ДНК уже после первого цикла химиотерапии коррелировало с эффективностью терапии РМЖ циклофосфамидом, метотрексатом и 5-фторурацилом [22]. Напротив, как ранее было показано [28] в нашем предыдущем исследовании эффективность лечения меланомы ниволумабом сопровождалась уменьшением степени повреждения ДНК в МНПК.

Твердо установленным является факт статистически достоверного повышения повреждения ДНК в МНПК у пациентов РМЖ и другими злокачественными опухолями [29]. Считается, что этот параметр можно рассматривать не только как результат влияния опухоли на организм, но и как показатель генотоксического воздействия, а следовательно, как маркер риска развития рака, включая РМЖ [20]. Интерес в этом отношении представляет работа S. Bonassi и соавт. [30], в которой степень повреждения ДНК в МНПК исследована у здоровых лиц в период между 1996 и 2016 гг. В результате было показано, что повреждения ДНК были достоверно выше, для умерших в последствии и для заболевших раком.

Повреждение ДНК, измеренное с помощью «кометного» анализа, является маркером генотоксического фона в организме и коррелирует с риском развития злокачественных опухолей. Благодаря относительной простоте и хорошей воспроизводимости, метод комет стал эталонным в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, включая клинические испытания для выявления различных типов повреждений, таких как единичные и двухцепочечные разрывы ДНК. Он также позволяет получить информацию об окислительном повреждении ДНК или оценить устойчивость ДНК к окислительному стрессу. Все эти изменения ДНК вызывают значительный интерес, поскольку они лежат в основе механизмов, связанных с основными хроническими неинфекционными заболеваниями, такими как атеросклероз, рак и сахарный диабет [13, 31, 32]. Важным достоинством данного метода является тот факт, что в качестве объекта исследования могут использоваться мононуклеары периферической крови, изменения в которых отражают процессы, происходящие на уровне соматических и опухолевых клеток.

## Выводы

1. У пациентов с опухолью молочной железы выявлено статистически достоверное ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со здоровыми женщинами повреждение ДНК в мононуклеарах периферической крови.

2. У пациентов РМЖ имел место более высокий процент образовавшихся «комет», а также увеличение параметров, характеризующих генотоксический эффект, таких как содержание в «комете» ДНК, момент и величина хвоста «кометы».

3. Повреждение ДНК в МНПК в данном исследовании имело тенденцию к более выраженному проявлению у пациентов с рецептор-позитивными и меньшими по размеру опухолями, а также статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) отрицательно коррелировало с индексом пролиферации Ki67.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Государственная организация.

### Участие авторов

Цырлина Е.В. — обработка и анализ полученных данных, составление драфта рукописи;

Васильев Д.А. — сбор материала, обработка и анализ полученных данных, редактирование рукописи;

Порошина Т.Е. — выполнение метода «комет», анализ результатов лабораторных исследований;

Едалгиева Д.А. — ведение пациентов, анализ результатов проведенного лечения;

Криворотько П.В. — руководство ведением пациентов, анализ полученных результатов, редактирование рукописи;

Берштейн Л.М. — существенный вклад в разработку концепции, редактирование последовательных вариантов рукописи и окончательное утверждение ее направленной в редакцию версии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Waks AG, Winer EP. breast cancer treatment. JAMA;2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323.
2. Curtit E, Mansi L, Maisonnette-Escot Y, et al. Prognostic and predictive indicators in early-stage breast cancer and the role of genomic profiling: Focus on the Oncotype DX Breast Recurrence Score Assay. Eur J Surg Oncol. 2017;43(5):921-930. doi:10.1016/j.ejso.2016.11.016.
3. Jenkins S, Kachur ME, Rechache KM. Rare Breast Cancer Subtypes. Curr Oncol Rep. 2021;23(5):54. doi:10.1007/s11912-021-01048-4.

4. De Abreu FB, Schwartz GN, Wells WA, et al. Personalized therapy for breast cancer. Clin Genet. 2014;86(1):62-7. doi:10.1111/cge.12381.
5. Lian W, Liu C, Gu B, et al. The early prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy and prognosis: comparison of PET Response Criteria in Solid Tumors and European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria in breast cancer. Nucl Med Commun. 2020;41(3):280-287. doi:10.1097/MNM.0000000000001145.
6. Burrell RA, McClelland SE, Endesfelder D, et al. Replication stress links structural and numerical cancer chromosomal instability. Nature. 2013;494(7438):492-6. doi:10.1038/nature11935.
7. Liao CL, Peng SF, Chen JC, et al. Allyl Isothiocyanate Induces DNA Damage and Impairs DNA Repair in Human Breast Cancer MCF-7 Cells. Anticancer Res. 2021;41(9):4343-4351. doi:10.21873/anticancer.15239.
8. Fikrová P, Stětina R, Hronek M, et al. Application of the comet assay method in clinical studies. Wien Klin Wochenschr. 2011;123(23-24):693-9. doi:10.1007/s00508-011-0066-0.
9. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2009;27(2):120-139. doi:10.1080/10590500902885684.
10. Sykora P, Witt KL, Revanna P, et al. Next generation high throughput DNA damage detection platform for genotoxic compound screening. Sci Rep. 2018;8(1):2771. doi:10.1038/s41598-018-20995-w.
11. Milic M, Frustaci A, Del Bufalo A, et al. DNA damage in non-communicable diseases: A clinical and epidemiological perspective. Mutat. Res. 2015;776:118-127. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.11.009.
12. Azqueta A, Ladeira C, Giovannelli L, et al. Application of the comet assay in human biomonitoring: An hCOMET perspective Mutat Res Rev. Mutat Res. 2020;783:108288. doi:10.1016/j.mrrev.2019.108288.
13. Møller P, Stopper H, Collins AR, et al. Measurement of DNA damage with the comet assay in high-prevalence diseases: current status and future directions. Mutagenesis. 2020;35(1):5-18. doi:10.1093/mutage/gez018.
14. Galardi F, Oakman C, Truglia MC, et al. Inter- and intra-tumoral heterogeneity in DNA damage evaluated by comet assay in early breast cancer patients. Breast. 2012;21(3):336-42. doi:10.1016/j.breast.2012.02.007.
15. Cortes-Gutierrez EI, Hernandez-Garza F, Garcia-Perez JO, et al. Evaluation of DNA single and double strand breaks in women with cervical neoplasia based on alkaline and neutral comet assay techniques. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/385245.
16. Shimabukuro F, Neto CF, Sanches JA, et al. DNA damage and repair in leukocytes of melanoma patients exposed in vitro to cisplatin. Melanoma Res. 2011;21(2):99-105. doi:10.1097/CMR.0b013e3283426839.
17. Chovanec M, Svetlovska D, Miskovska V, et al. The prognostic value of DNA damage level in peripheral blood lymphocytes of chemotherapy-naïve patients with germ cell cancer. Oncotarget. 2016;7;16:75996-76005. doi:10.18632/oncotarget.12515.
18. Hapakova N, Sestakova Z, Holickova A, et al. High endogenous DNA damage levels predict hematological toxicity in testicular germ cell tumor patients treated with first-line

- chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(5):e1020-e1025. doi:10.1016/j.clgc.2019.06.004.
19. Wozniak K, Kolacinska A, Blasinska-Morawiec M, et al. The DNA-damaging potential of tamoxifen in breast cancer and normal cells. *Arch Toxicol*. 2007;81(7):519-27. doi:10.1007/s00204-007-0188-3.
  20. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, et al. Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. *Mutat Res*. 2004;554(1-2):139-48. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.04.001.
  21. Synowiec E, Stefanska J, Morawiec Z, et al. Association between DNA damage, DNA repair genes variability and clinical characteristics in breast cancer patients. *Mutat Res*. 2008;648(1-2):65-72. doi:10.1016/j.mrfmmm.2008.09.014.
  22. Kopjar N, Milas I, Garaj-Vrhovac V, et al. Alkaline comet assay study with breast cancer patients: evaluation of baseline and chemotherapy-induced DNA damage in non-target cells. *Clin Exp Med*. 2006;6(4):177-90. doi:10.1007/s10238-006-0113-8.
  23. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:51-88. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
  24. Uriol E, Sierra M, Comendador MA. Long-term biomonitoring of breast cancer patients under adjuvant chemotherapy: the comet assay as a possible predictive factor. *Mutagenesis*. 2013;28(1):39-48. doi: 10.1093/mutage/ges050.
  25. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, et al. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res*. 1993;288;1:47-63. doi:10.1016/0027-5107(93)90207-v.
  26. Ciriello G, Gatz ML, Beck AH, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*. 2015;163(2):506-19. doi:10.1016/j.cell.2015.09.033.
  27. Santos RA, Teixeira AC, Mayorano MB, et al. Basal levels of DNA damage detected by micronuclei and comet assays in untreated breast cancer patients and healthy women. *Clin Exp Med*. 2010;10(2):87-92. doi:10.1007/s10238-009-0079-4.
  28. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Оганесян А.П., и др. Повреждение ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, выявленное методом «комет», как возможный показатель чувствительности меланомы к иммунотерапии ниволумабом. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(2):37–45 [Tsyrlina EV, Poroshina TE, Oganessian AP, et al. Peripheral blood mononuclear DNA damage identified by the “comet” method, as a possible indicator of sensitivity of melanoma to immunotherapy with nivolumab. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(2):37–45 (In Russ.)]. doi:10.21294/1814-4861-2021-20-2-37-45.
  29. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. и др. Повреждение ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с меланомой. // *Сибирский онкологический журнал*. 2022;3:33-41 [Tsyrlina EV, Poroshina TE, Vasiliev DA, et al. DNA damage in peripheral blood mononuclear cells in patients with melanoma. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(3):33-41 (In Russ.)] doi:10.21294/1814-4861-2022-21-3-33-41.
  30. Bonassi S, Ceppi M, Møller P, et al. DNA damage in circulating leukocytes measured with the comet assay may predict the risk of death. *Sci Rep*. 2021;11:16793. doi:10.1038/s41598-021-95976-7.
  31. Marino M, Gigliotti L, Møller P, et al. Impact of 12-month cryopreservation on endogenous DNA damage in whole blood and isolated mononuclear cells evaluated by the comet assay. *Sci Rep*. 2021;11(1):363. doi:10.1038/s41598-020-79670-8.
  32. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб. Наука, 2000, 199 с. ISBN 5-02-026132-7. [Berstein LM. Hormonal carcinogenesis. St. Petersburg: Nauka. 2000;199. ISBN 5-02-026132-7 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 17.03.2023  
 Прошла рецензирование 13.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Цырлина Евгения Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>, SPIN-код: 8 007-8528, [evg.tsyrlina@gmail.com](mailto:evg.tsyrlina@gmail.com).

Порошина Татьяна Евгеньевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5558-5366>, SPIN-код (РИНЦ): 8939-3404.

Васильев Дмитрий Алексеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4215-2948>, SPIN-код (РИНЦ): 2250-4475.

Еналдиева Диана Артуровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>, SPIN-код: 2372-3022.

Криворотко Петр Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-код (РИНЦ): 2448-7506.

Берштейн Лев Михайлович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>, SPIN-код (РИНЦ): 2265-6757.

\*Tsyrlina Evgenia Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>, SPIN-code: 8 007-8528, e-mail: [evg.tsyrlina@gmail.com](mailto:evg.tsyrlina@gmail.com).

Poroshina Tatyana Evgenievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5558-5366>, SPIN-code (RSCI): 8939-3404.

Vasiliev Dmitry Alekseevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4215-2948>, SPIN-code (RSCI): 2250-4475.

Enaldieva Diana Arturovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>, SPIN-code: 2372-3022.

Krivorotko Piotr Vladimirovitch, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-code (RSCI): 2448-7506.

Bershtein Lev Mikhailovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>, SPIN-code (RSCI): 2265-6757.





*А.И. Стукань<sup>1,2</sup>, Р.А. Мурашко<sup>1,2</sup>, С.И. Кутукова<sup>3</sup>, А.Ю. Горяинова<sup>1,2</sup>, В.В. Антипова<sup>1,2</sup>*

## Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монохимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы

<sup>1</sup>ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК, г. Краснодар

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*A.I. Stukan<sup>1,2</sup>, R.A. Murashko<sup>1,2</sup>, S.V. Kutukova<sup>3</sup>, A.Yu. Goryainova<sup>1,2</sup>, V.V. Antipova<sup>1,2</sup>*

## Effect of Differences in the Expression Levels Steroid Hormone Receptors and HER2 in the Primary Tumor and Metastatic Focus on the Efficacy of Eribulin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer

<sup>1</sup>State Budgetary Healthcare Organisation «Clinical Oncology Dispensary No. 1» under the Ministry of Healthcare of Krasnodar region, Krasnodar, the Russian Federation

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, the Russian Federation

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

**Актуальность.** На сегодняшний день очевидно, что биопсия метастатического очага является крайне важной процедурой для персонализации терапии больных метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Кроме этого, появляется все больше данных о предиктивной и прогностической роли дискордантности статуса экспрессии гормональных рецепторов и рецептора эпидермального фактора роста (HER2) в терапии мРМЖ.

**Цель исследования.** Изучение влияния различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монохимиотерапии эрибулином при мРМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России были включены пациенты с мРМЖ (n = 61), которым в анамнезе назначалась монохимиотерапия эрибулином в ГБУЗ КОД № 1» МЗ КК (г. Краснодар). Клиническая информация и исходы оценены по данным медицинской документации и госпитального ракового регистра. Проанализирована роль изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в ответе на монохимиотерапию (МХТ) эрибулином.

**Результаты.** Показано, что на МХТ эрибулином уровень экспрессии ЭР > 50 % в метастазе негативно сказывается на времени без прогрессирования (ВБП) (AUC 0,762 ± 0,092, ДИ (0,586–0,891), p = 0,0044). При уровне HER2 (0) в метастазе отмечается снижение эффективности монохимиотерапии эрибулином (AUC 0,750 ± 0,144, ДИ (0,578–0,879), p = 0,0833). Риск прогрессирования снижается при экспрессии ПР ≤ 20 % (p = 0,0182, ОР 0,14 (95 % ДИ 0,03–0,72) и HER2 3+ статусе (p = 0,0128) в метастазе. Медиана ВБП при экспрессии HER2 (3+) не была достигнута, при HER2low (1+2+) составила 5 мес. и при HER2 (0) — 3 мес., (p = 0,0359, log-rank test). Модель, включающая ЭР > 90 % в первичной опухоли,

**Introduction.** Currently, biopsy of metastatic focus is a crucial procedure for personalizing therapy in patients with metastatic breast cancer (mBC). Additionally, there is increasing evidence regarding the predictive and prognostic role of discordance in hormone receptors and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status in mBC treatment.

**Aim.** To investigate the influence of variations in steroid hormone receptor and HER2 expression levels in the primary tumor and metastatic focus on the efficacy of Eribulin monotherapy in mBC.

**Materials and Methods.** The study conducted by the Oncology Department with Thoracic Surgery Course of the Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists of the Kuban State Medical University included patients with mBC (n = 61) who received Eribulin monotherapy at the Clinical Oncology Dispensary No. 1 in Krasnodar, Russia. Clinical data and outcomes were assessed according to medical records and the hospital cancer registry. The role of changes in steroid hormone receptor and HER2 expression in response to Eribulin monotherapy was analyzed.

**Results.** The study revealed that on Eribulin monotherapy, an ER expression > 50 % in the metastasis reduced progression-free survival (PFS) time (AUC 0.762 ± 0.092, 95 % CI (0.586–0.891), p = 0.0044). A decrease in Eribulin efficacy was observed in cases with HER2-0 the metastasis (AUC 0.750 ± 0.144, 95 % CI (0.578–0.879), p = 0.0833).

PR expression ≤ 20 % (p = 0.0182, OR 0.14, 95 % CI 0.03–0.72) and HER2 3+ status (p = 0.0128) in the metastasis significantly increase PFS. The PFS median in patients with HER2 3+ status was not reached; at HER2-low (1+2+), it was 5 months, at HER2-0, it was 3 months (p = 0.0359, log-rank test). Predictive model decreasing PFS during Er-



ЭР > 50 %, ПР > 20 %, HER2-0/low в метастазе прогнозируют прогрессирование на МХТ эрибулином (AUC = 0,614 ± 0,092 (95 % ДИ 0,510-0,719), p = 0,0289). Таким образом, описан люминальный А HER2-негативный статус, который является неблагоприятным суррогатным фенотипом метастатического очага для назначения МХТ эрибулином.

**Заключение.** Представленные данные продемонстрировали важную прогностическую роль дискордантности экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 между первичной опухолью и метастатическим очагом в риске прогрессирования на МХТ эрибулином. Очевидно, что биопсия метастатического очага является важным фактором, способным не только изменить тактику в отношении суррогатного подтипа метастатического очага, но и персонализировать химиотерапию у больных мРМЖ.

**Ключевые слова:** эрибулин; рецепторы эстрогенов; рецепторы прогестерона; HER2 статус

**Для цитирования:** Стукань А.И., Мурашко Р.А., Кутукова С.И., Горяинова А.Ю., Антипова В.В. Влияние различий уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге на эффективность монокимиотерапии эрибулином при диссеминированном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2023; 69(4):699–707. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-699-707

ibulin treatment included: ER>90% in the primary tumor, ER > 50 %, PR > 20 %, and HER2-0/low in the metastasis (AUC = 0.614 ± 0.092 (95 % CI 0.510-0.719), p = 0,0289). Thus, a luminal A HER2-negative status was described as an unfavorable surrogate phenotype in the metastatic focus for prescribing Eribulin monotherapy.

**Conclusion.** The presented data demonstrated the significant prognostic role of the discordance of steroid hormone receptor expression and HER2 status between the primary tumor and metastatic focus in the risk of progression on Eribulin monotherapy. It is evident that biopsy of the metastatic focus is an important factor capable of not only altering the treatment approach regarding the surrogate subtype of the metastatic focus but also personalizing chemotherapy in patients with metastatic breast cancer.

**Keywords:** Eribulin; estrogen receptor; progesterone receptor; HER2 status

**For citation:** Stukan AI, Murashko RA, Kutukova SV, Goryainova AY, Antipova VV. Effect of Differences in the Expression Levels Steroid Hormone Receptors and HER2 in the Primary Tumor and Metastatic Focus on the Efficacy of Eribulin Monotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):699–707. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-699-707

## Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) принято считать крайне разнородным заболеванием. При этом метастатический опухолевый процесс существенно усугубляет гетерогенность заболевания как в процессе естественной эволюции, так и под воздействием предшествующего лечения в результате клональной селекции. Очевидно, что повторный анализ статуса рецепторов стероидных гормонов и HER2 может играть существенную роль в выборе тактики лечения мРМЖ [1, 2]. Кроме этого, различие статуса гормональных рецепторов (ГР) между первичной опухолью и метастатическими очагами имеет прогностическое значение. В мета-анализ по изменению экспрессии рецепторов ЭРа включены сведения о 33 исследованиях (n = 4 200). Показано, что частота изменения статуса ЭРа в образцах первичной и рецидивной опухоли составила 20 %. Утрата экспрессии рецепторов выявлена у 24 % пациентов, а появление экспрессии — у 14 % пациентов. Изменение статуса рецепторов к прогестерону (РП) оценивалась в 24 исследованиях (n = 2 739). Частота изменения экспрессии составила 33 % случаев с утратой экспрессии в 46 % случаев и появлением экспрессии в 15 % случаев (p < 0,0001). Частота дискордантности экспрессии ЭРа не различалась при локорегионарном рецидиве и отдаленных метастазах, однако частота различий в экспрессии РП была выше в отдаленных метастазах в сравнении с локорегионарным рецидивом (41 % против 26 % соответственно). При этом не выявлено влияния различий в рецепторном статусе на показатели выживаемости

[3]. Тем не менее, в исследовании M.V. Dieci и соавт. утрата экспрессии ГР коррелировала с низкими показателями выживаемости [4].

По данным исследований, низкий уровень экспрессии HER2 (HER2-low) выявлялся у 45–55 % больных РМЖ, однако эти данные учитывали разные критерии оценки маркера HER2 [5–7]. После введения в 2020 г. понятия РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 (HER2-low) в нескольких исследованиях было показано, что частота РМЖ с HER2-low статусом составляла от 31 % до 51 % [8–10]. Категория HER2-low включала опухоли с иммуногистохимической оценкой (ИГХ) 1+ или 2+ без амплификации HER2. Согласно этому определению, отрицательный статус HER2 включает только тех пациентов, у которых ИГХ оценка равна 0.

Несмотря на то, что представления о биологии опухолевого процесса при HER2-low РМЖ ограничены, очевидно, что этот подтип характеризуется гетерогенностью. Однако зачастую он представлен люминальными подтипами: люминальный А — 29,3–65,5 %; люминальный В — 22,8–50,5 %; HER2-положительный — 1,1–4,1 %; трижды негативный — 4,6–7,7 %) с более низким уровнем экспрессии Ki-67, меньшей частотой ответа на неоадьювантную ХТ (pCR 9,8–36,3 %) [11]. В исследовании Denkert и соавт. показаны биологические различия HER2-low РМЖ против HER2-негативного РМЖ, ввиду различных клинико-патогистологических характеристик и меньшей чувствительности к НАХТ с более высокими показателями выживаемости при ГР-негативном РМЖ [12]. Однако в исследовании Tarantino и соавт. при изучении данных 5 235 пациентов с HER2 (0) РМЖ обна-



### Материалы и методы

Исследование «Анализ клинических и молекулярно-генетических предикторов эффективности терапии при метастатическом раке молочной железы» выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и одобрено независимым этическим комитетом (НЭК), протокол № 107 от 28.01.2022. В исследование включались пациентки с метастатическим РМЖ, которым в любой линии назначалась моноклониотерапия эрибулином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом на иммуногистостейнере с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (clone SP1), рецепторам прогестерона (clone 1E2), HER2 (clone 4B5) и Ki-67 (clone SP6).

Статистический анализ выполнен с использованием статистических программ Med Calc version 20.218 и пакета IBM SPSS statistics version 26. Количественные характеристики оценены описательными статистиками. В зависимости от вида распределения, результаты представлены как средневыворочное значение или как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). В случае отсутствия нормальности распределения признака применен сравнительный метод непараметрического анализа (U-критерий Mann-Whitney). С помощью анализа таблиц сопряженности проведена оценка связи номинальных величин — исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия  $\chi^2$  (Кси-квадрат). Значимость различий указана при  $p < 0,05$ . С целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) иммуногистохимических маркеров выполнен ROC-анализ. Для оценки значимости влияния клинических и морфологических параметров на время без прогрессирования вы-

полнены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Proportional hazard regression model) методом пошагового включения Вальда. Для анализа времени без прогрессирования (ВБП) построены кривые Каплана-Майера, оценка достоверности различий между сравниваемыми группами оценена по методу Log-Rank test.

### Результаты

Исследуемую когорту больных составила 61 женщина (100 %). Возраст пациентов варьировал от 23 до 85 лет, медиана возраста составила 58 лет [52, 25–66]. У 4 пациенток был выявлен первично-множественный рак обеих молочных желез, в связи с чем проведен анализ 65 образцов первичной опухоли. Общая характеристика пациенток, включенных в исследование представлены в табл. 1.

Выполнена сравнительная оценка экспрессии рецепторов ЭР, ПР и HER2 в структуре первичной опухоли ( $n = 65$ ) и в структуре метастаза ( $n = 36$ ). Медиана экспрессии ЭР в первичной опухоли составила 50,00 %, в метастазе — 60,00 %. Медиана уровня экспрессии ПР составила как в первичной опухоли 0,00 % [0,00–32,50], так и в метастазе 0,00 % [0,00–3,00]. Медиана пролиферативной активности — уровень Ki-67 — в первичной опухоли составила 30,00 % [20,00–45,00], в метастазе — 47,50 % [20,00–70,00].

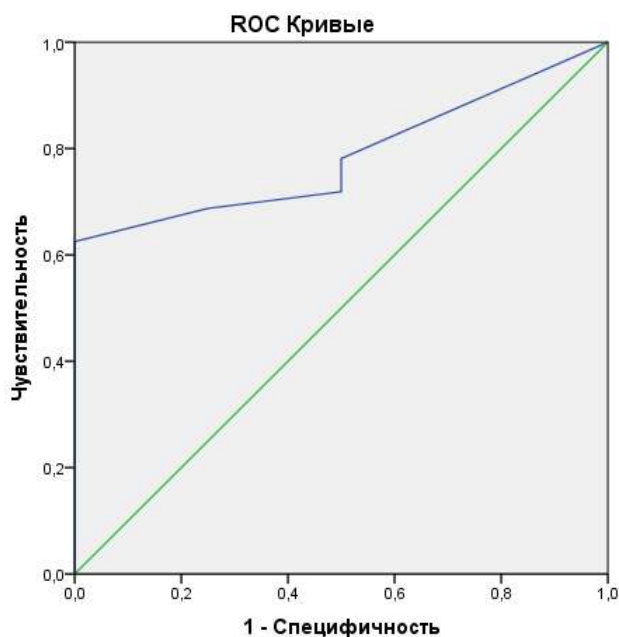
**Таблица 2. Оценка влияния ИГХ профиля первичной опухоли и метастаза на риск прогрессирования на МХТ эрибулином при мРМЖ (результаты ROC-анализа)**

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95 % ДИ)	p-value	Порог отсечения (cut-off)	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %
<b>ЭР</b>					
первичная опухоль	0,520±0,105 (0,392-0,645)	0,8518	>90	34,48	85,71
метастаз	0,762±0,092 (0,586-0,891)	0,0044	>50	63,33	100,00
<b>ПР</b>					
первичная опухоль	0,532±0,122 (0,404-0,657)	0,7930	>70	13,79	71,43
метастаз	0,516±0,121 (0,342-0,688)	0,8944	>20	16,13	100,00
<b>HER2</b>					
первичная опухоль	0,594±0,105 (0,465-0,714)	0,3723	0	75,86	42,86
метастаз	0,750±0,144 (0,578-0,879)	0,0833	0	100,00	50,00
<b>Ki-67</b>					
первичная опухоль	0,529±0,141 (0,400-0,655)	0,8380	>20	61,40	57,14
метастаз	0,516±0,145 (0,342-0,688)	0,9116	>60	32,26	100,00
<b>количество линий терапии до МХТ эрибулином</b>					
	0,584±0,111 (0,455-0,705)	0,4509	>1	70,69	42,86

В представленной когорте пациентов в первичной опухоли HER2 low-статус выявлялся значительно реже (23,08 %), чем отсутствующий (44,62 %) ( $p = 0,0095$ ) и был сопоставим с частотой выявления HER2 (3+) статуса (32,30 %) ( $p = 0,2401$ ). В метастазе частота HER2 low-статуса составила 38,89 %, регистрировалась значительно чаще, HER2 (3+) статус (5,55 %) ( $p = 0,0007$ ) и была сопоставима с HER2 (0) статусом (55,56 %) ( $p = 0,1566$ ). При сравнении частоты выявления HER2 (0) и HER2 low-статуса в первичной опухоли и в метастазе значимых различий выявлено не было ( $p = 0,0926$ ). Однако позитивный (HER2 3+) статус регистрировался в метастазе значительно реже — 32,30 % против 5,55 % ( $p = 0,0021$ ).

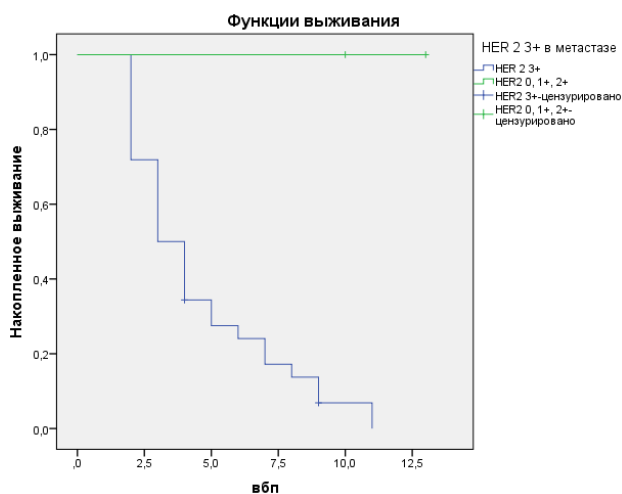
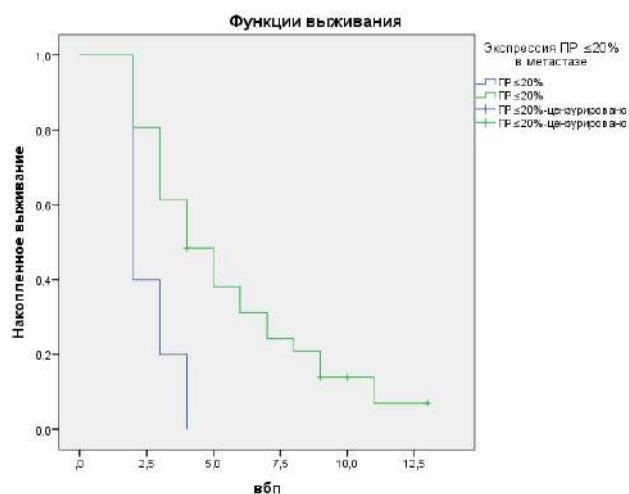
На следующем этапе нашего исследования выполнен ROC-анализ с целью определения прогностической значимости и пороговых значений (cut-off) иммуногистохимических маркеров у больных РМЖ, получающих МХТ эрибулином. Кроме того, произведена оценка влияния количества предшествующих линий терапии на время без прогрессирования (ВБП) при МХТ эрибулином. Уровень экспрессии ЭР более 50 % в метастазе обладает свойствами хорошей модели в качестве прогностического маркера, влияющего на прогрессирование на фоне МХТ эрибулином (AUC 0,762 ± 0,092, ДИ (0,586-0,891),  $p > 0,05$ ). Уровень экспрессии HER2 (0) в метастазе также является близким к статистической значимости прогностическим маркером (0,750 ± 0,144, 95 % ДИ (0,578-0,879),  $p = 0,0833$ ). Оценка влияния уровней экспрессии маркеров на ВБП при

МХТ эрибулином больных РМЖ представлена в табл. 2. Характеристические кривые наиболее подходящих прогностических моделей для ВБП по экспрессии ЭР более 50 % (чувствительность = 63,33 %, специфичность = 100 %) и экспрессии HER2 (0) в метастазе (чувствительность = 50 %, специфичность = 100 %) представлены на рис. 1.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

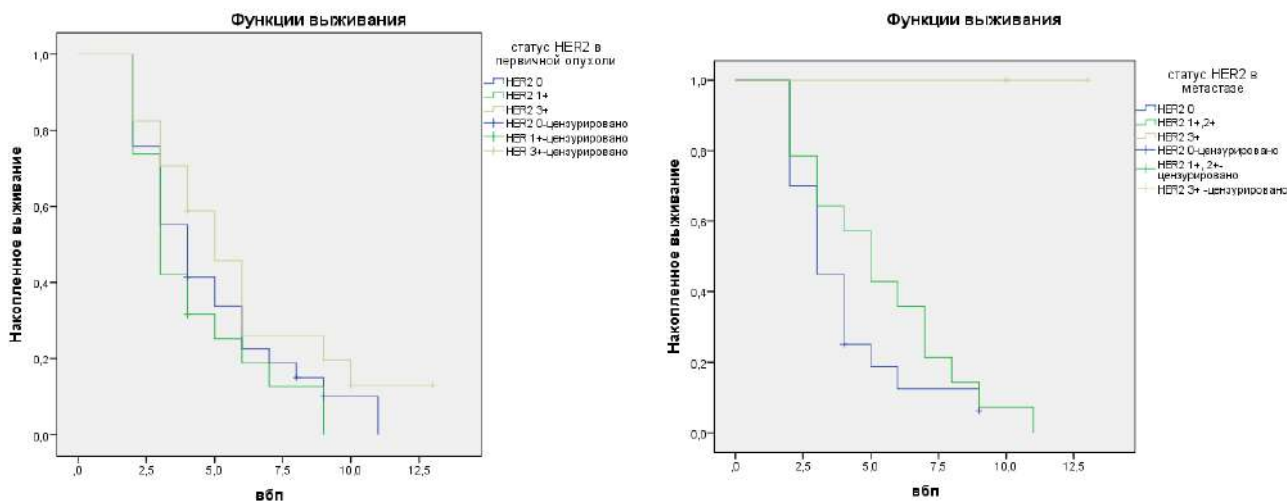
Рис. 1. Характеристические (ROC) кривые моделей экспрессии ЭР более 50 % (Se = 63,33 %, Sp = 100 %) и экспрессии HER2 (0) в метастазе (Se = 50 %, Sp = 100 %), влияющих на прогрессирование при терапии эрибулином



ПР			
метастаз:			
20	5,0 (95 % ДИ 3,0-6,0)	0,14	
> 20	3,0 (95 % ДИ 1,0-4,0)	(95 % ДИ 0,03-0,72)	0,0182
HER2			
метастаз:			
3+	не достигнута		
0,1+,2+	4,0 (95 % ДИ 3,0-14,0)	-	0,0128

Рис. 2. А — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии ПР (ПР ≤ 20 %, ПР > 20 %) в метастатическом очаге; Б — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии HER2 в метастатическом очаге (0,1+2+ или 3+)





Показатель	Медиана (мес.) (95 % ДИ)	Отношение риска (HR) (95 % ДИ)	Log-rank test p-value
<b>HER2</b>			
первичная опухоль:			
3+	5,0 (95 % ДИ 2,0-6,0)	0,60 (95 % ДИ 0,30-1,22)	0,2644
1+ 2+	3,0 (95 % ДИ 2,0-14,0)	0,75 (95 % ДИ 0,39-1,44)	
0	4,0 (95 % ДИ 2,0-6,0)	0,80 (95 % ДИ 0,44-1,47)	
метастаз:			
3+	не достигнута	-	0,0359
1+ 2+	5,0 (95 % ДИ 2,0-11,0)	0,81	
0	3,0 (95 % ДИ 2,0-14,0)	(95 % ДИ 0,39-1,71)	

Рис. 3. А — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования на МХТ эрибулином в зависимости уровня экспрессии HER2 в первичной опухоли, Б — кривые Каплана-Майера времени без прогрессирования на МХТ эрибулином в зависимости уровня экспрессии HER2 в метастазе

На следующем этапе исследования нами проведен однофакторный регрессионный анализ с целью выявления возможного влияния рассматриваемых факторов на показатель ВБП на МХТ эрибулином. Уровень экспрессии ЭР в метастазе и в первичной опухоли, индекс пролиферативной активности (Ki-67), линия назначения препарата не оказывали влияние на эффективность МХТ эрибулином ( $p > 0,05$ ). Показано, что статистически значимо увеличивает ВБП экспрессия ПР  $\leq 20\%$  ( $p = 0,0182$ , ОР 0,14 (95 % ДИ 0,03–0,72) и HER2 3+ статус ( $p = 0,0128$ ) в метастазе (рис. 2).

Произведена попытка оценки влияния на ВБП именно low-статуса экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастазе, оцениваемые как 1+ или 2+ при проведении стандартного ИГХ-исследования в отсутствии амплификации гена (по ISH-исследованию). Уровень экспрессии HER2 в первичной опухоли не влиял на ВБП ( $p = 0,2644$ , log-rank test). Однако более высокий уровень экспрессии HER2 в метастазе статистически значимо увеличивал ВБП. Медиана при HER2 3+ не достигнута, при HER2low (1+2+) составила 5 мес. и при HER2-0 — 3 мес.,  $p = 0,0359$ , log-rank test). ВБП оценено по методу Каплана-Майера в зависимости от уровня экспрессии HER2 в первичной опухоли и метастазе. Данные представлены на рис. 3.

Кроме того, нами произведена оценка влияния количества предшествующих линий МХТ эрибу-

лином на время без прогрессирования больных мРМЖ: 1-2 линия МХТ эрибулин против 3-х и последующих линий МХТ эрибулином. Медианы ВБП в случае проведения 1-2 линий МХТ и 3 линий МХТ составили 4 мес. и 3 мес. соответственно, что было статистически не значимо (ОР 0,78, 95 % ДИ (0,43–1,45),  $p = 0,4409$ , log-rank test).

На следующем этапе исследования нами проведен многофакторный анализ, в котором проанализировано истинное влияние тех факторов, которые по результатам однофакторного анализа показали свою потенциальную значимость в возможном влиянии на ВБП больных на МХТ эрибулином. В модель, оценивающую влияние рассматриваемых факторов на показатель ВБП у больных мРМЖ, получающих МХТ эрибулином, были включены следующие показатели:

- 1) уровень экспрессии ЭР в первичной опухоли ( $> 90\%$ );
- 2) уровень экспрессии ЭР в метастазе ( $> 50\%$ );
- 3) уровень экспрессии ПР в метастазе ( $> 20\%$ );
- 4) негативный и низкий уровень экспрессии HER2 в метастазе (0, 1+).

В целом, построенная модель обладала статистической значимостью:  $p = 0,0289$ , качество построенной модели было средним:  $AUC = 0,614 \pm 0,092$  (95 % ДИ 0,510–0,719).

**Таблица 3. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска прогрессирования на МХТ эрибулином у больных мРМЖ**

Показатель	Отношение риска (HR)	95 % ДИ	p-value (Cox)
Экспрессия ЭР в первичной опухоли > 90	0,9996	0,98-1,0095	0,9369
Экспрессия ЭР в метастазе > 50	1,0009	0,99-1,0119	0,8735
Экспрессия ПР в метастазе > 20	1,0092	0,99-1,0250	0,2479
Экспрессия HER2/neu в метастазе 0,1+	0,0102	3,3x10 <sup>-77</sup> -3,14x10 <sup>72</sup>	0,9582

Однако ни один из факторов нельзя назвать истинным независимым фактором, характеризующим течение заболевания на фоне МХТ эрибулином. Результаты многофакторного анализа, оценивающего влияние иммуногистохимических маркеров опухоли на ВВП при МХТ эрибулином, проведенного путем построения модели пропорциональных рисков Кокса, представлены в табл. 3.

### Обсуждение

Рак молочной железы — особая нозологическая форма, для которой экспрессия различных маркеров играет значимую предиктивную и прогностическую роль [20, 21]. В представленном исследовании выявлены интересные данные в дискордантности уровня экспрессии рецепторов эстрогенов и HER2 в первичной опухоли и метастатическом очаге. Важным прогностическим фактором является более частое выявление в метастазе HER2-low-статуса, чем HER2 3+ статуса ( $p = 0,0007$ ). Однако уровень экспрессии HER2 статистически значимо повышался в метастатическом очаге ( $p = 0,0116$ ), что может свидетельствовать о клональной селекции как в процессе эволюции, так и после предшествующего лечения или влияния микроокружения предопухолевой ниши. Несмотря на отсутствие значимых различий в уровнях экспрессии ЭР, ПР и Ki-67 между первичной опухолью и метастазом, высокие уровни ЭР в первичной опухоли и в метастазе, а также высокий уровень ПР в метастатическом очаге прогнозируют прогрессирование на МХТ эрибулином. В то время как уровень экспрессии HER2 в первичной опухоли не влиял на ВВП, HER2 3+ статус в метастатическом очаге увеличивает ВВП на МХТ эрибулином. Влияние низкого уровня и отрицательной экспрессии HER2 на показатели эффективности МХТ эрибулином проанализировано по данным исследований 301 и 305, что продемонстрировано на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио в 2022 г. [18, 22, 23]. Выявлена тенденция к увеличению медианы ОВ при применении МХТ эрибулином по сравнению с ТВВ именно в подгруппе с HER2-low статусом (15,1

против 12,0 мес.; ОР 0,88; 95 % ДИ 0,70–1,12) и при HER2 (0) статусе (15,2 против 12,5 мес.; ОР 0,78; 95 % ДИ 0,66–0,92). Медиана ВВП также была выше при применении МХТ эрибулином по сравнению с контрольной группой в когорте с HER2-low статусом (4,0 против 3,1 мес.; ОР 0,88; 95 % ДИ 0,68–1,14) и при HER2 (0) статусе (3,9 против 3,1 мес.; ОР 0,93; 95 % ДИ, 0,78–1,11) [22]. В исследовании 304 частота объективного ответа имела тенденцию к увеличению при назначении МХТ эрибулином в сравнении с винорельбином при HER2-low статусе против HER2-0 (34,8 % против 22,4 % и 24,5 % против 18,0 %) [23]. Тем не менее ни в одном указанном исследовании не проводился повторный анализ экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 в метастатическом очаге и анализ влияния дискордантности рецепторного статуса на клиническую эффективность терапии. Более того, в нашем исследовании разработана прогностическая модель с учетом данных биопсии метастатического очага. Риск прогрессирования на МХТ эрибулином возрастает при комбинации следующих показателей: уровень экспрессии ЭР в первичной опухоли — > 90 %; уровень экспрессии ЭР в метастазе — > 50 %; уровень экспрессии ПР в метастазе — > 20 %; негативный и низкий уровень экспрессии HER2 в метастазе (0, 1+) (AUC = 0,614 ± 0,092 (95 % ДИ 0,510–0,719)  $p = 0,0289$ ). Таким образом, описан люминальный А HER2-негативный статус, который является неблагоприятным суррогатным фенотипом метастатического очага для назначения МХТ эрибулином.

### Заключение

Очевидно, что биопсия метастатического очага является важным фактором, способным изменить тактику и повысить эффективность лечения больных метастатическим раком молочной железы. Представленные данные продемонстрировали важную роль дискордантности экспрессии ЭР, ПР и HER2 между первичной опухолью и метастатическим очагом в риске прогрессирования на монокимиотерапии эрибулином. Безусловно, лимитирующим фактором исследования,

несмотря на полученные корреляции, явилось небольшое количество наблюдений. Тем не менее изучение характеристик метастатического очага не только определяет суррогатный подтип с возможностью подбора определённого класса препаратов в целом, но и открывает возможности персонализации назначения схемы химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы.

#### *Конфликт интересов*

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### *Финансирование*

Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

#### *Участие авторов*

Стукань А.И. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа, интерпретация результатов, написание текста;

Мурашко Р.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания;

Кутукова С.И. — статистическая обработка полученных данных;

Горяинова А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных для анализа;

Антипова В.В. — сбор данных для анализа.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50:277–89. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.004.
- Schrijver WA, Suijkerbuijk KP, van Gils CH, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:568–80. doi:10.1093/jnci/djx273.
- Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014;50:277–89. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.004.
- Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol*. 2013;24:101–8. doi:10.1093/annonc/mds248.
- Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38:1951–62. doi:10.1200/jco.19.02488.
- Marchiò C, Annaratone L, Marques A, et al. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:123–135. doi:10.1016/j.semcancer.2020.02.016.
- Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: new opportunities and challenges. *Am J Clin Pathol*. 2022;157:328–36. doi:10.1093/ajcp/qaab117.
- Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D, et al. HER2-low breast cancer: Molecular characteristics and prognosis. *Cancers*. 2021;13:2824. doi:10.3390/cancers13112824.
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021;22:1151–61. doi:10.1016/s1470-2045(21)00301-6.
- Zhang H, Katerji H, Turner BM, et al. HER2-low breast cancers: Incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod Pathol*. 2022;35:1075–82. doi:10.1038/s41379-022-01019-5.
- Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-low breast cancer. *Cancers*. 2023;15:126. doi:10.3390/cancers15010126.
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol*. 2021;22:1151–61. doi:10.1016/s1470-2045(21)00301-6.
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8:1177–83. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2286.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7:137. doi:10.1038/s41523-021-00343-4.
- Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022;163:35–43. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.022.
- Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, et al. HER2-low-positive breast cancer: Evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8:66. doi:10.1038/s41523-022-00434-w.
- Van den Ende NS, Smid M, Timmermans A, et al. HER2-low breast cancer shows a lower immune response compared to HER2-negative cases. *Sci Rep*. 2022;12:2974. doi:10.1038/s41598-022-16898-6.
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–923. doi:10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
- Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601. doi:10.1200/JCO.2013.52.4892.
- Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., и др. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака мо-

- лочной железы. Вопросы онкологии 2018;64(3):289-297 [Semiglazov VF, Krivorotko PV, Dashyan GA, Semiglazova Tyu, et al. Clinical and biological model for evaluation of the effectiveness of systemic therapy for breast cancer. Voprosy Onkologii 2018;64(3):289-297 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2018-64-3-289-297.
21. Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Богданов А.А., Семиглазов В.Ф., и др. Современные возможности клинического применения экспрессионного типирования опухолей молочной железы. Вопросы онкологии 2016;62(1):31-34 [Moiseenko FV, Volkov NM, Bogdanov AA, Semiglazov VF, et al. Current possibilities of clinical applications of breast tumors typing expression. Voprosy Onkologii 2016;62(1):31-34 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2016-62-1-31-34.
22. Twelves C, Kaufman P, Im S, et al. Efficacy of eribulin mesylate in HER2-low or HER2-0 metastatic breast cancer (MBC): results from an analysis of two phase III studies. Presented at 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. 2022. doi:10.1016/j.anonc.2022.03.200.
23. Kaufman PA, Twelves CJ, Awada AH, et al. 259P Efficacy of eribulin mesylate in HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from three phase III studies. Annals of Oncology. 2022;33(7):S655-S656. doi:10.1016/j.anonc.2022.07.298.

Поступила в редакцию 25.06.2023

Прошла рецензирование 07.07.2023

Принята в печать 31.08.2023

### Сведения об авторах

\**Стукань Анастасия Игоревна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, [jolie86@bk.ru](mailto:jolie86@bk.ru).

*Мурашко Роман Алексеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

*Кутукова Светлана Игоревна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.

*Горяинова Алла Юрьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>.

*Антипова Виктория Валерьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>.

\**Stukan Anastasia Igorevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, email: [jolie86@bk.ru](mailto:jolie86@bk.ru).

*Murashko Roman Alekseevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>.

*Kutukova Svetlana Igorevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>.

*Goryainova Alla Yurevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>.

*Antipova Viktoria Valerevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0006-3306>.





*Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Л.А. Жукова,  
 П.В. Криворотко, А.С. Артемьева, А.А. Валитова, А.А. Хорошавина, А.В. Черная,  
 Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, А.Е. Михнин, Т.С. Яганова, С.В. Канаев*

## Диагностические возможности маммосцинтиграфии при выявлении мультицентричных и минимальных форм рака молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов

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

*N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, L.A. Zhukova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva,  
 A.A. Valitova, A.A. Khoroshavina, A.V. Chernaya, Zh.V. Bryantseva, I.A. Akulova,  
 A.E. Mikhnin, T.S. Yaganova, S.V. Kanaev*

## Diagnostic Capabilities of Scintimammography in Detecting Multicentric and Minimal Breast Cancer of Various Molecular Subtypes

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

**Цель.** Определение информативности сцинтиммографии/молекулярной визуализации (МСГ/МВ) при выявлении минимальных форм (МФ) рака молочной железы (РМЖ), а также установление частоты визуализации мультицентричного (МЦ) опухолевого процесса у больных с различными биологическими подтипами РМЖ.

**Материалы и методы.** В анализ вошли результаты МСГ/МВ 1080 женщин (2 154 молочных желез), обследованных в связи с подозрением на наличие РМЖ. Радионуклидные исследования — МСГ/МВ выполнялись через 15–20 минут после введения в вену одной из стоп 370–740 МБк <sup>99m</sup>Tc-«MIBI». Верификация изменений в 1 060 случаях осуществлялась с помощью морфологического исследования, в остальных — при динамическом наблюдении. К МФ РМЖ относили все гистологически подтвержденные опухолевые очаги размерами до 10 мм. Сцинтиграфическими признаками МЦ опухолевого процесса считали наличие двух или более очагов, локализованных в разных квадрантах и/или одном квадранте, но на расстоянии не менее 30 мм друг от друга.

**Результаты.** Чувствительность МСГ/МВ в диагностике МФ РМЖ в целом составила 82 %. У больных с различными биологическими подтипами РМЖ чувствительность МСГ/МВ составила 76 % при люминальном А; 80 % и 91 % — при люминальных В «-» и «+» подтипах, 90 % и 100 % — при трижды негативном и HER2 позитивном подтипах соответственно. Показатели чувствительности метода в диагностике минимальных форм трижды негативного и HER2 позитивного РМЖ оказались достоверно выше, чем в диагностике люминальных А и В-подтипов ( $p = 0,02$ ). Частота визуализации МЦ РМЖ в зависимости от биологических подтипов различалась: при HER2 позитивном — 19 случаев (20,2 %), что достоверно выше ( $p = 0,006$ ), чем при других молекулярно-биологических подтипах: люминальный А — 25 (10,5 %), люминальный В — 41 (11,4 %), люминальный В+ — 19 (12,6 %), трижды негативный — 18 случаев (10,3 %).

**Выводы.** Определяется достоверное увеличение чувствительности МСГ/МВ при диагностике МЦ РМЖ наи-

**Aim.** To assess sensitivity of SMG/MBI for diagnosis of minimal breast cancer (BC) and multicentric (MC) tumors in patients with different BC subtypes

**Material and methods.** We analyzed results of SMG/MBI that was performed in 1 080 women (2 154 mammary glands) with suspected BC. Breast imaging was performed 15–20 min after i/v injection of 370–740 MBq of <sup>99m</sup>Tc-MIBI. Verification of changes was carried out by morphological examination in 1 060 cases, and by dynamic observation in the remaining cases. Minimal forms classified as the lesions up to 10 mm in diameter. Minimal BC was detected in 178 patients. MCBC was diagnosed when SMG/MBI revealed two or more foci in different quadrants or within the same quadrant at least 30 mm apart.

**Results.** Sensitivity of SMG/MBI in diagnosis of minimal BC was 82 %. In patients with different biological subtypes of BC, the sensitivity of SMG/MBI was as follows: 76 % for luminal A, 80 % - luminal B, 91 % - luminal B+, 90 % - triple negative and 100 % for HER2 positive. The sensitivity of SMG/MBI in diagnosis of minimal Triple-negative and HER2-positive BC was significantly higher ( $p = 0.02$ ).

The frequency of visualizing MCBC varied depending on the biological subtypes -19 cases (20.2 %) for HER2-positive, which was significantly higher ( $p = 0.006$ ) compared to other molecular-biological subtypes: Luminal A — 25 cases (10.5 %), Luminal B — 41 cases (11.4 %), Luminal B+ — 19 cases (12.6 %), Triple-negative — 18 cases (10.3 %).

**Conclusion.** SMG/MBI demonstrate the highest sensitivity in diagnosis of minimal BC of most aggressive subtypes (90%

более агрессивных биологических подтипов: 90 % — при трижды негативном и 100 % — при HER2 позитивном РМЖ. Установлена наиболее высокая частота визуализации МЦ РМЖ у больных с HER2+ подтипом РМЖ (20,2 %).

**Ключевые слова:** мультицентричный рак молочной железы; HER2+ РМЖ; молекулярная визуализация молочных желез

**Для цитирования:** Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Криворотко П.В., Артемьева А.С., Валитова А.А., Хорошавина А.А., Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Михнин А.Е., Яганова Т.С., Канаев С.В. Диагностические возможности маммосцинтиграфии при выявлении мультицентричных и минимальных форм рака молочной железы различных молекулярно-биологических подтипов. Вопросы онкологии. 2023;69(4):708–714. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-708-714

in triple-negative and 100 % — in HER2-positive BC). 122 patients (12 %) had multicentric BC with the highest frequency (20.2 %) in women with HER2-positive BC.

**Keywords:** multicentric breast cancer; minimal breast cancer; HER2+; breast imaging

**For citation:** Popova NS, Novikov SN, Krzhivitskiy PI, Zhukova LA, Krivorotko PV, Artemyeva AS, Valitova AA, Khoroshavina AA, Chernaya AV, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Mikhnin AE, Yaganova TS, Kanaev SV. Diagnostic capabilities of scintimammography in detecting multicentric and minimal breast cancer of various molecular subtypes. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):708–714. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-708-714

## Введение

Хорошо известно, что своевременная диагностика минимальных форм РМЖ обеспечивает возможность деэскалации хирургического и лучевого лечения и увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов [1]. Вместе с тем наличие мультицентричного РМЖ требует использования более агрессивных лечебных подходов и почти всегда исключает выполнение органосохраняющего оперативного вмешательства [2, 3]. Таким образом, не вызывает сомнений, что выявление минимальных карцином и установление мультицентричного (МЦ) опухолевого процесса в молочной железе имеет чрезвычайно актуальное значение, поскольку во многом определяет объем хирургического и лучевого лечения [3]. В тоже время сегодня невозможно представить лечение больных РМЖ без учета молекулярно-биологического подтипа выявленной опухоли, который влияет на тактику терапии и прогноз заболевания [4, 5].

Существующая клиническая необходимость повышения точности диагностики РМЖ, а также быстрое развитие технологий медицинской визуализации способствовали появлению новых методов исследования, таких как: цифровой томосинтез молочных желез (DBT), контрастная спектральная двух энергетическая маммография (CESM), ультразвуковая эластография (УЗИ), маммосцинтиграфия (МСГ) или молекулярная визуализация (МВ). Проведенный анализ результатов нескольких крупных научных работ убедительно свидетельствует о ряде преимуществ использования маммосцинтиграфии или молекулярной визуализации молочных желез для выявления первичной опухоли и оценки ее мультицентричности у больных с «плотными» (тип С и D по ACR) железами на маммограммах [6].

Результаты отечественных исследований подтвердили, что чувствительность МСГ/МВ в диагностике РМЖ существенно связана с интенсивностью степени накопления радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -«МВ1» в опухолевом

очаге и почти не снижается с увеличением плотности железистой ткани, в отличие от конвенциональной маммографии [7]. Вместе с тем предварительные данные также свидетельствуют о разной степени накопления РФП при различных биологических подтипах опухоли, причем в некоторых случаях это приводило к ложноотрицательным заключениям об отсутствии злокачественного процесса [8].

Цель исследования — определение информативности метода МСГ/МВ при выявлении минимальных форм РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов, а также определение частоты визуализации мультицентричного характера опухолевого процесса у больных с различными биологическими подтипами РМЖ.

## Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ клинических, рентгенологических, скintiграфических и гистологических данных 1 080 женщин в возрасте от 25 до 90 лет, которым с 2007 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России было выполнено радионуклидное исследование молочных желез с отечественным туморотропным РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -«Технетрил», «Диамед»). Радионуклидное исследование (МСГ/МВ) было выполнено всем женщинам с подозрением на наличие злокачественного новообразования молочной железы по результатам клинического осмотра и/или инструментальных исследований (УЗИ, МГ). Маммосцинтиграфия проведена на эмиссионном компьютерном томографе «Forte» фирмы Philips у 791 женщины, еще у 289 женщин была выполнена молекулярная визуализация молочных желез на специализированной гамма-камере «Discovery NM 750b» фирмы GE, оснащенной CZT детекторами высокого разрешения. У 1 074 женщин были получены скintiграммы обеих молочных желез, у 6 — только одной железы, в связи с выполненной ранее мастэктомией (больные метастатическим РМЖ). Подробная методика выполнения радионуклидного исследования молочных желез описана ранее [9]. Отечественный РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -«Технетрил» готовили согласно инструкции производителя («Диамед», Москва). Сбор ядерных данных начинали через 15–20 мин после введения 500–740 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -«Технетрила» в вену одной из стоп. Маммосцинтиграфию выполняли в двух проекциях — боковой и передней, с использованием низкоэнергетического коллиматора высокого разрешения. Боковую

сцинтиграмму получали в положении больной «лежа на животе» с экранирующим свинцовым валиком между молочными железами, при этом сбор данных проводили в статическом режиме одновременно с двух детекторов в течение 10 мин (10 000 импульсов, матрица 256 × 256). Для получения передней сцинтиграммы исследование проводили в положении «лежа на спине» вплотную к детектору, время сбора данных составляло 10 мин (10 000 импульсов, матрица 256 × 256). Молекулярную визуализацию молочных желез выполняли на специализированной гамма-камере «Discovery NM 750b» в положении больной «сидя» на специализированном кресле через 15–20 мин после введения РФП. Сбор диагностической информации осуществлялся поочередно для каждой молочной железы в двух проекциях: медиолатеральной и краниокаудальной. Регистрация сцинтиграфических данных от одной молочной железы осуществлялась обоими детекторами в течение 5 мин на каждую проекцию. Общее время сканирования одной железы составляло 10 мин. Обработку и анализ полученных ядерных данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения на рабочей станции «Xeleris» производства GE.

Характер патологических изменений в молочных железах у женщин верифицировали с помощью морфологического исследования после трепанобиопсии или оперативного вмешательства. При обнаружении злокачественного процесса выполнялось иммуногистохимическое исследование с определением биологического подтипа опухоли. Для этого оценивались степень экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, мембранного белка HER-2/neu, индекс пролиферативной активности (Ki67). В спорных случаях для подтверждения HER-2/neu статуса определяли амплификацию гена ERBB2 с применением метода флуоресцентной гибридизации (FISH) in-situ. На основе полученных морфологических данных было выделено 5 основных молекулярно-биологических подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В-, люминальный В+, трижды негативный, HER2 позитивный. Диагноз мультицентричной опухоли в молочной железе считали достоверным при морфологическом подтверждении после проведенной мастэктомии, а также в тех случаях, когда имело место совпадение заключений о множественном поражении молочной железы по данным двух инструментальных методов исследования — маммографии и маммосцинтиграфии. Интерпретацию полученных сцинтиграфических изображений выполняли два врача радиолога (со стажем работы не менее 5 лет) в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями (American College of Radiology) [10]. Так при отсутствии очагов патологической гиперфиксации РФП результаты сцинтиграфии трактовались как «норма». Также нормой считали незначительное диффузное повышение накопления РФП, коррелирующее с анатомией железистой ткани молочной железы. Наличие диффузно-неоднородного накопле-

ния РФП расценивали как проявления фиброаденоматоза (неопухольевые изменения). На маммосцинтиграммах признаком опухоли считали идентификацию очага (-ов) патологического накопления РФП различной степени интенсивности (ниже или выше уровня грудных мышц). Мультицентричный характер опухоли диагностировали в тех случаях, когда на сцинтиграммах определялось два или более очага патологической гиперфиксации РФП, локализованных в разных квадрантах и/или одном квадранте, но на расстоянии не менее 30 мм друг от друга. [11]. К минимальным формам рака относили все гистологически подтвержденные опухолевые очаги размерами до 10 мм на МГ и/или МСГ.

Исследование одобрено этическим комитетом, протокол № 1144 от 26.10.2022 г.

### Результаты

Всего у 1 080 женщин были проанализированы сцинтиграммы (МСГ/МВ) 2 154 молочных желез. Сцинтиграфические признаки РМЖ были выявлены у 973 (90,4 %) из 1 080 женщин. В 127 (13 %) из 973 случаев был диагностирован МЦ характер опухолевого процесса в молочной железе. Молекулярно-биологические подтипы РМЖ гистологически были установлены в 1 015 случаях. При мультицентричной форме РМЖ молекулярно-биологические подтипы опухоли были верифицированы у 122 женщин. Частота визуализации МЦ форм РМЖ при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ у обследованных больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, частота визуализации МЦ форм при опухолях с экспрессией эпидермального фактора роста HER-2/neu была в два раза выше, чем при люминальном А и трижды негативном РМЖ и в полтора раза выше, чем при люминальном В подтипах. Разница частоты визуализации МЦ РМЖ у больных с HER-2 позитивным и остальными подтипами статистически достоверна (p = 0,006). При этом по частоте визуализации МЦ формы у больных с люминальными и трижды негативным молекулярно-биологическими подтипами РМЖ достоверных различий не определялось. Пример визуализации мультицентричной формы РМЖ представлен на рис. 1.

**Таблица 1. Частота визуализации мультицентричных форм рака молочной железы при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы**

МЦ	Молекулярно-биологические подтипы РМЖ										Итого	
	Люминальный А		Люминальный В-		Люминальный В+		Трижды негативный		HER2+			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
МЦ	25	10,5	41	11,4	19	12,6	18	10,3	19	20,2	122	100
Всего	237	100	357	100	152	100	175	100	94	100	1015	100

МЦ — мультицентричные формы; РМЖ — рак молочной железы; HER2+ — опухоли, экспрессирующие рецепторы HER-2/neu



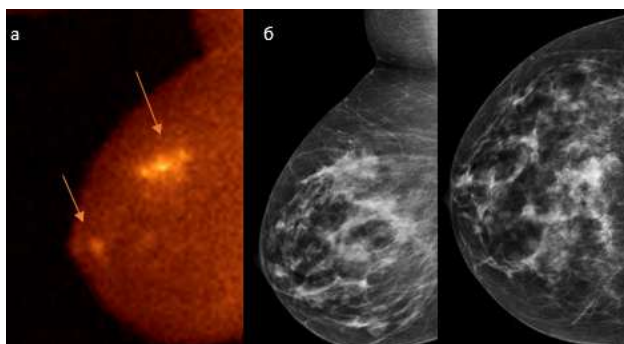


Рис. 1. Женщине 36 лет выполнена молекулярная визуализация молочных желез с отечественным РФП 99mTc-«Технетрил» (а) и стандартная маммография (б). В железе четко определяются выраженные очаги патологической гиперфиксации РФП, находящиеся в разных квадрантах молочной железы, размерами 32 × 33 мм и 8 × 7 мм (указаны стрелками). На маммограммах в стандартных проекциях (б) выявление мультицентричного характера опухолевого процесса затруднено из-за умеренно выраженного железистого компонента (тип С по ACR). Гистологически у больной подтвержден HER2+ РМЖ. РФП — радиофарм препарат, РМЖ — рак молочной железы, HER2+ — опухоли, экспрессирующие рецепторы HER-2/neu, ACR- (American College of Radiology) — Американская коллегия радиологов

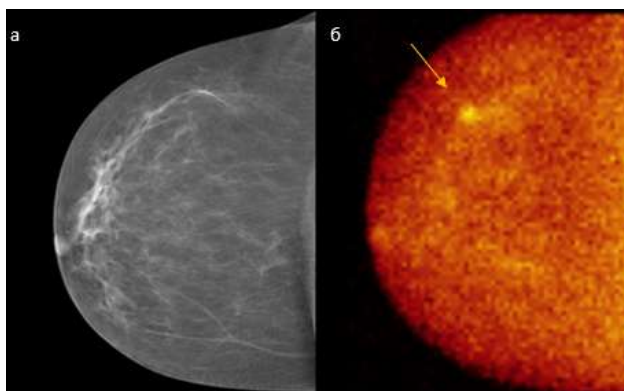


Рис. 2. Женщине 62 лет выполнены стандартная маммография (а) и молекулярная визуализация молочных желез с отечественным РФП 99mTc-«Технетрил» (б). В левой молочной железе определяется очаг патологической гиперфиксации РФП 8 мм в диаметре, указан стрелкой. На маммограмме наличие патологических изменений не установлено. Гистологически у больной подтвержден люминальный В+ РМЖ. РФП — радиофарм препарат, РМЖ — рак молочной железы

В обследуемой группе 1 080 женщин морфологический диагноз минимального рака молочной железы диаметром до 10 мм определен в 178 случаях. При проведении МСГ/МВ пато-

логические изменения на сцинтиграммах определялись у 140 из 178 женщин с минимальной формой РМЖ. Таким образом, чувствительность МСГ/МВ при диагностике минимальных форм РМЖ составила 82 %. Пример визуализации минимальной опухоли представлен на рис. 2. У 154 пациенток с новообразованиями диаметром до 10 мм были установлены биологические подтипы РМЖ. В этой группе нами был проведен сравнительный анализ чувствительности МСГ/МВ при диагностике минимальных форм РМЖ различных биологических подтипов (табл. 2).

Сравнительный анализ полученных данных (табл. 2) указывает на высокую чувствительность МСГ/МВ при выявлении РМЖ, экспрессирующего эпидермальный фактор роста (HER-2/neu) размерами до 10 мм (чувствительность составила 91 % и 100 %), а также трижды негативного РМЖ (90 %). Возможности метода в диагностике люминальных подтипов оказались скромнее — чувствительность 76 % и 80 %. Чувствительность МСГ/МВ у больных с HER2 позитивным РМЖ оказалась значительно выше, чем при других биологических подтипах. Различия статистически достоверны (p = 0,02).

### Обсуждение

Полученные нами результаты демонстрируют высокую информативность метода МСГ/МВ при выявлении РМЖ диаметром до 10 мм — в целом чувствительность метода составила 82 %. Вместе с тем хорошо известно, что основным методом ранней диагностики РМЖ является цифровая маммография. Однако, ее возможности при выявлении РМЖ менее 10 мм в диаметре у молодых женщин с плотной тканью молочной железы остаются существенно ограничены, чувствительность не превышает 40 % [7]. У этой диагностически сложной категории больных важным методом диагностики РМЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Принципиальное достоинство МРТ

**Таблица 2. Частота выявленных с помощью маммосцинтиграфии и/или молекулярной визуализации минимальных форм рака молочной железы (< 10 мм) у больных с различными биологическими подтипами рака молочной железы (n = 154)**

№	Биологические подтипы РМЖ	Минимальные формы РМЖ (< 10 мм)	Результаты МСГ/МВ		Чувствительность Метода (%)
			ИП	ЛО	
1	Люминальный А	60	46	14	<b>76</b>
2	Люминальный В –	42	34	8	<b>80</b>
3	Люминальный В +	24	22	2	<b>91</b>
4	Трижды негативный	21	19	2	<b>90</b>
5	HER 2 +	7	7	0	<b>100</b>

ИП — истинно положительные, ЛО — ложно отрицательные, РМЖ — рак молочной железы, HER2+ — опухоли, экспрессирующие рецепторы HER-2/neu



заключается в высокой чувствительности, которая не зависит от плотности ткани молочных желез [12]. Так метаанализ Y. Zhang и H. Ren (2017) показал, что при обследовании 1 411 женщин чувствительность МРТ при выявлении РМЖ составила 92 %. К сожалению, накопленный клинический опыт указывает на невысокую специфичность МРТ (54–70 %) при диагностике РМЖ, особенно в диагностике новообразований менее 10 мм в диаметре [13]. Кроме того, широкое применение МРТ в диагностике РМЖ существенно затрудняет высокая стоимость и ограниченная доступность метода, а также необходимость внутривенного введения контрастного препарата.

Существующий интерес к использованию радионуклидных методов исследования в клинической онкомаммологии связан с установленной высокой чувствительностью этих методов в визуализации РМЖ и достаточно высокой специфичностью туморотропных радиофармпрепаратов [14, 15]. Развитие инструментальной базы в виде появления твердотельных детекторов и специфических маммосцинтиграфических камер предполагает дальнейшее развитие и наличие перспектив у этого метода [5, 6, 8]. В настоящее время наиболее изученным методом диагностики РМЖ является ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ). К сожалению, его возможности при визуализации минимального РМЖ следует признать неудовлетворительными — чувствительность метода не превышает 40–60 % [16]. Возможным объяснением этого является низкий градиент накопления ФДГ при некоторых биологических подтипах РМЖ [17]. Кроме того, имеются существенные ограничения доступности таких дорогостоящих исследований как ПЭТ-КТ, что в комбинации с высокой лучевой нагрузкой при проведении исследования не позволяет рассматривать ПЭТ-КТ в качестве эффективного метода ранней диагностики РМЖ. Анализ имеющихся литературных данных, выполненный H. Li и соавт., указывает на перспективность диагностики РМЖ с помощью однофотонных методов радионуклидной диагностики. С одной стороны, авторы обращают внимание на высокую тропность меченных  $^{99\text{mTc}}$  липофильных катионов ( $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрил) к опухолевым клеткам, с другой стороны, на высокую разрешающую способность современных специализированных CZT детекторов, которые существенно увеличивают возможность выявления небольших опухолей молочных желез [6].

Следует также отметить и то, что ранее полученные нами данные [8] указывают на чрезвычайно активное накопление туморотропного РФП  $^{99\text{mTc}}$ -«MIBI» при визуализации наиболее агрессивных форм РМЖ — HER2+ и трижды негативного подтипов РМЖ. Это позволяет выска-

зать предположение о том, что метод МСГ/МВ может быть особенно эффективен при ранней диагностике наиболее агрессивных подтипов РМЖ. Результаты представленного анализа данных подтверждают высказанное предположение — чувствительность МСГ/МВ при выявлении новообразований молочных желез диаметром до 10 мм составила 90–100 % для трижды негативного и HER-2 позитивного подтипов и снижалась до 76–80 % при люминальных А и В- подтипах.

В настоящее время имеются отечественные данные о высокой информативности метода МСГ/МВ в диагностике мультицентричного РМЖ [18]. В частности, были показаны более высокие чувствительность и специфичность этого метода по сравнению с УЗИ и классической маммографией [19]. Были разработаны алгоритмы, позволяющие использовать данные МСГ/МВ для определения тактики лечения больных РМЖ: планирования органосохраняющих оперативных вмешательств, выбора оптимального объема лучевой терапии, принятия решения о парциальном облучении молочной железы [1]. В представленной работе полученные результаты использования метода МСГ/МВ показали наличие взаимосвязи между частотой визуализации мультицентричного процесса на сцинтиграммах и молекулярно-биологическим подтипом РМЖ. Выявлено, что у больных с опухолями, экспрессирующими рецепторы HER-2/neu, мультицентричный процесс визуализировался достоверно чаще (20,2 %), чем у женщин с другими подтипами РМЖ: трижды негативным и люминальным В+ (10,3 и 12,6 % соответственно). С одной стороны, представленные данные могут быть связаны с интенсивным накоплением  $^{99\text{mTc}}$ -«MIBI» в HER2+ опухолях и, как следствие, более эффективной визуализацией патологических очагов при этом подтипе РМЖ. Однако не менее обоснованным является предположение об увеличении частоты мультицентричного процесса у больных, страдающих HER2+ подтипом РМЖ.

К ограничениям нашей работы в части диагностики мультицентричных форм РМЖ необходимо отнести ретроспективный характер исследования, который затруднял получение морфологического подтверждения МЦ РМЖ у обследованных больных. Вместе с тем результаты предыдущего исследования [20], доказавшего высокую специфичность и общую точность МСГ в диагностике МЦ форм РМЖ, позволяет использовать данные МСГ/МВ в качестве «диагностического стандарта».

### Выводы:

1. Установлена высокая чувствительность метода МСГ/МВ при выявлении рака молочной железы диаметром до 10 мм (82 %), а также за-

висимость диагностических возможностей этого метода от молекулярно-биологического подтипа опухоли.

2. Метод МСГ/МВ наиболее эффективен для ранней диагностики наиболее агрессивных РМЖ, а именно HER2+ и трижды негативного молекулярно-биологических подтипов.

3. Установлена различная частота выявления мультицентричного процесса у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. Наиболее часто МЦ РМЖ определялся у женщин с HER2+ подтипом РМЖ, поэтому выполнение у этих больных МСГ/МВ может быть рекомендовано при планировании органосохраняющих оперативных вмешательств.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Этика

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинские этики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Попова Н.С. — написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

Новиков С.Н. — написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;

Крживицкий П.И. — написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;

Канаев С.В. — написание текста рукописи;

Криворотко П.В. — сбор полученных данных;

Жукова Л.А., Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Михнин А.Е. — консультативная помощь;

Артемьева А.С. — получение и анализ данных патоморфологического исследования;

Хорошавина А.А., Валитова А.А., Яганова Т.С. — обзор публикаций по теме статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Krzhivitskiy P, Novikov S, Kanaev S, Krivorotko P, eds. Radionanotargeting and precision radiotherapy planning in patients with breast cancer. the evolution of radionanotargeting towards clinical precision oncology: a festschrift in honor of Kalevi Kairemo. 2022;79–90. doi:10.2174/9781681088655122010009.
2. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф., и др. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2009;(6):661-670 [Kanaev SV, Novikov SN, Semiglazov VF, et al. Prospects for the use of nuclear

- medicine methods in patients with breast cancer. Voprosy Onkologii. 2009;(6):661-670 (In Russ.)].
3. Криворотко П.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(1):59-64 [Krivorotko P.V. Diagnostic value of mammography and mammoscintigraphy in multicentric breast cancer. Voprosy Onkologii. 2013;59(1):59-64 (In Russ.)].
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22:1736–1747. doi:10.1093/annonc/mdr304.
5. Hui Tan, Hongwei Zhang, Weige Yang, et al. Breast-specific gamma imaging with Tc-99m-sestamibi in the diagnosis of breast cancer and its semiquantitative index correlation with tumor biologic markers, subtypes, and clinicopathologic characteristics. Nucl Med Commun. 2016;37(8):792-799. doi:10.1097/MNM.0000000000000518.
6. Li H, Liu Z, Yuan L, et al. Radionuclide-based imaging of breast cancer: state of the art. cancers. 2021;13(21):5459. doi:10.3390/cancers13215459.
7. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., и др. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с 99m Tc-MIBI при выявлении минимального рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(2):274-280 [Chernaya AV, Kanaev SV, Novikov SN, Krzhivitskiy PI, et al. Diagnostic accuracy of mammography and mammoscintigraphy with 99m Tc-MIBI in detection of minimal breast cancer. Problems in oncology. 2017;63(2):274–80 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-2-274-280.
8. Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., и др. Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(3):14-23 [Popova NS, Novikov SN, Krzhivitskiy PI, et al. Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2022;18(3):14–23 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23.
9. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., и др. Маммосцинтиграфия с 99mTc-МИБИ в диагностике рака молочной железы//Сибирский медицинский журнал. 2010;25(4):92–95 [Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, et al. Mammoscintigraphy with 99mTc-MIBI in the diagnosis of breast cancer. Siberian Scientific Medical Journal. 2010;25(4):92-95 (In Russ.)].
10. Conners AL, Hruska CB, Tortorelli CL, et al. Lexicon for standardized interpretation of gamma camera molecular breast imaging: observer agreement and diagnostic accuracy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2012;39(6):971–82. doi:10.1007/s00259-011-2054-z.
11. Novikov SN, Chernaya AV, Krzhivitskiy PI, et al. 99mTc-MIBI scintimammography and digital mammography in the diagnosis of multicentric breast cancer. Hell J Nucl Med. 2019;22(3):172-178. doi:10.1967/s002449911052.
12. Edwards C, Williams S, McSwain AP, et al. Breast-specific gamma imaging influences surgical management in patients with breast cancer. Breast J. 2013;19(5):512-9. doi:10.1111/tbj.12147.
13. Zhang Y, Ren H. Meta-analysis of diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and mammography for

- breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(5):862-868. doi:10.4103/jcrt.JCRT\_678\_17.
14. Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, et al. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003;80:115–126.
  15. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., и др. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью 99 МТС-технетрила. *Вопросы онкологии.* 2012;58(6):768-772 [Kanaev SV, Novikov SN, Krivorotko PV, et al. Methodological aspects of radionuclide diagnosis of breast cancer using 99 MTS-technetrit. *Voprosy Onkologii.* 2012;58(6):768-772 (In Russ.)].
  16. Groheux D, Hindie E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging.* 2021;9:221-231. doi:10.1007/s40336-021-00426-z.
  17. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):267-74. doi:10.1007/s10549-006-9159-2.
  18. Чёрная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., и др. Маммография и маммосцинтиграфия с 99м Тс-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Вопросы Онкологии.* 2017;63(6):876-881 [Chernaya AV, Kanaev SV, Novikov SN, et al. Mammography and mammoscintigraphy with 99m Tc-MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Voprosy Onkologii.* 2017;63(6):876-81 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881.
  19. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф., и др. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики. *Вопросы онкологии.* 2011;57(5):622-626 [Kanaev SV, Novikov SN, Semiglazov VF, et al. Possibilities of early detection of breast cancer neoplasms using ultrasound and radionuclide diagnostic methods. *Voprosy onkologii.* 2011;57(5):622-626 (In Russ.)].
  20. Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., и др. Радионуклидные методы исследования на этапах диагностики и лечения рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(4):44–53 [Vernadsky RYu, Medvedeva AA, Garbukov EYu, et al. Radionuclide research methods at the stages of diagnosis and treatment of breast cancer. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2018;33(4):44–53 (In Russ.)]. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-44-53.
  21. Чёрная А.В., Крживицкий П.И., Бусько Е.А., Криворотко П.В., и др. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с 99мТс-метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы//Опухоли женской репродуктивной системы. 2019;14(4):12-22 [Chernaya AV, Krzhivitskiy PI, Busko EA, Krivorotko PV, et al. The role of digital mammography, scintimammography with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2019;14(4):12–22 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2019-15-4-12-22.

Поступила в редакцию 01.02.2023

Прошла рецензирование 22.03.2023

Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\**Попова Надежда Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>, [yf.if@mail.ru](mailto:yf.if@mail.ru).

*Новиков Сергей Николаевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

*Крживицкий Павел Иванович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.

*Жукова Людмила Алексеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

*Криворотко Петр Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

*Артёмьева Анна Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

*Валитова Алина Альбертовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

*Хорошавина Алина Алексеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>.

*Чёрная Антонина Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>.

*Брянцева Жанна Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.

*Акулова Ирина Александровна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.

*Михнин Александр Евгеньевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>.

*Яганова Татьяна Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.

*Канаев Сергей Васильевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.

\**Popova Nadezhda Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>, e-mail: [yf.if@mail.ru](mailto:yf.if@mail.ru).

*Novikov Sergey Nikolaevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.

*Krzhivitskiy Pavel Ivanovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.

*Zhukova Ludmila Alekseevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

*Krivorotko Petr Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.

*Artemyeva Anna Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

*Valitova Alina Albertovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>.

*Chernaya Antonina Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>.

*Bryantseva Zhanna Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.

*Khoroshavina Alina Alekseevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-7920>.

*Akulova Irina Aleksandrovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.

*Mikhnin Alexandr Evgenievich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-4467>.

*Yaganova Tatyana Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.

*Kanaev Sergey Vasilyevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.





*А.Ю. Олькина, Г.С. Самсонов, Р.Т. Валева, А.М. Карачун*

## Сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки кишки в комбинации с пероральными антибиотиками или без добавления пероральных антибиотиков

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

*A.Yu. Olkina, G.S. Samsonov, R.T. Valeeva, A.M. Karachun*

## Short-term outcomes of rectal resection for cancer with mechanical bowel preparation and oral antibiotics versus mechanical bowel preparation alone

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

**Введение.** Частота послеоперационных инфекционных осложнений (ИО), связанных с хирургическим вмешательством, при лечении рака прямой кишки остается высокой. Одним из способов снижения ИО при выполнении резекции прямой кишки является использование предоперационной подготовки кишки, оптимальный способ которой остается предметом дискуссии. Целью данной работы является сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании комбинации механической подготовки кишки (МПК) и пероральных антибиотиков (ПА) или при использовании МПК без ПА.

**Материалы и методы.** В настоящем одноцентровом рандомизированном исследовании оценивались результаты лечения пациентов ( $n = 98$ ), подписавших информированное добровольное согласие и проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Удовлетворяющие критериям включения и не имеющие критериев исключения пациенты рандомизированы в отношении 1:1 в группу МПК+ПА и в группу МПК. 51 пациент рандомизирован в группу МПК+ПА, 47 пациентов — в группу МПК. После предоперационной подготовки кишки пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме передней или низкой передней резекции прямой кишки, послеоперационное лечение и наблюдение в течение 30 дней. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота связанных с хирургическим вмешательством ИО.

**Результаты.** Частота ИО, связанных с хирургическим вмешательством, составила 13,7 % против 34,0 % соответственно в группах МПК+ПА и МПК (отношение рисков — 0,403, 95 % CI: 0,182–0,893,  $p = 0,018$ ). Частота несостоятельности анастомоза составила 3,9 % против 23,4 % соответственно в исследуемой и контрольных группах (отношение рисков — 0,168, 95 % CI: 0,039–0,717,  $p = 0,005$ ). Значимых различий в частоте раневых инфекций, внутрибрюшных/тазовых абсцессов, частоте других послеоперационных осложнений не обнаружено.

**Выводы.** Предоперационная подготовка кишки с использованием комбинации МПК и ПА в сравнении с применением исключительно МПК снижает частоту инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, и, в частности, несостоятельности анастомоза.

**Introduction.** Surgical site infections (SSI) are the most common complications after rectal surgery, leading to increased postoperative morbidity, mortality, length of stay, healthcare costs. To reduce SSI and provide better short-term outcomes mechanical bowel preparation (MBP) and oral antibiotics (OA) have been proposed. We aim to compare short-term outcomes and to investigate the impact of MBP with or without OA on postoperative complications in patients undergoing rectal resections for cancer.

**Materials and Methods.** This is a single center superiority randomized controlled trial comparing short-term outcomes of MBP+OA versus MBP alone in patients with rectal resection for cancer. Eligible patients ( $n=98$ ) were randomized in 1:1 allocation ratio to MBP+OA group ( $n=51$ ) or MBP group ( $n=47$ ). Primary endpoint was SSI assessed within 30 days after rectal resection.

**Results.** SSI rate was 13,7% in MBP+OA group, 34,0% in MBP group (risk ratio - 0.403, 95% CI: 0.182-0.893,  $p=0.018$ ). Incidence of anastomotic leak was 3,9% versus 23,4% in MBP+OA and MBP group respectively (risk ratio - 0.168, 95% CI: 0.039-0.717,  $p=0.005$ ). There were no significant differences in wound infection rate, intraabdominal/pelvic abscesses rate, rate of other postoperative complications.

**Conclusion.** Combined preoperative preparation with MBP and OA leads to fewer rate of SSI and particularly anastomotic leak rate in patients with rectal cancer surgery compared to MBP alone.



**Ключевые слова:** рак прямой кишки; резекция прямой кишки; пероральные антибиотики; механическая подготовка кишки

**Для цитирования:** Олькина А.Ю., Самсонов Г.С., Валева Р.Т., Карачун А.М. Сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки кишки в комбинации с пероральными антибиотиками или без добавления пероральных антибиотиков. Вопросы онкологии. 2023;69(4):715–721. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-715-721

**Keywords:** rectal cancer; rectal resection; oral antibiotics; mechanical bowel preparation

**For citation:** Olkina AYU, Samsonov GS, Valeeva RT, Karachun AM. Short-term outcome of surgery for rectal cancer: mechanical bowel preparation with and without oral antibiotics. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):715–721. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-715-721

## Введение

Рак прямой кишки остается актуальной проблемой в настоящее время [1]. Основным методом лечения резектабельных форм рака прямой кишки является выполнение хирургического лечения. Связанные с хирургическим вмешательством инфекционные осложнения (ИО) — наиболее часто встречающиеся и тяжелые осложнения при выполнении резекции прямой кишки по поводу рака. Данные осложнения приводят к увеличению послеоперационной заболеваемости, летальности, увеличению койко-дня, стоимости лечения. Кроме того, все больше данных свидетельствует о связи отдаленных и непосредственных результатов, снижении общей и безрецидивной выживаемости при развитии ИО при хирургическом лечении рака прямой кишки [2, 3, 4, 5].

С целью снижения частоты ИО и обеспечения лучших непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рака прямой кишки предложены различные меры, в т. ч. внутривенная антибиотикопрофилактика, использование механической подготовки кишки (МПК), пероральных антибиотиков (ПА). Внутривенная антибиотикопрофилактика в настоящее время является стандартом при операциях на прямой кишке [6].

МПК, целью которой является очищение кишки от содержимого, может приводить к нарушениям электролитного и водного балансов, острому повреждению почек, сопровождаться болью и дискомфортом во время приема МПК [7]. Учитывая отсутствие снижения частоты послеоперационных осложнений при использовании МПК перед резекцией ободочной кишки, отказ от использования МПК при операциях на ободочной кишке входит в современные рекомендации [6, 8, 9, 10].

Резекции прямой кишки сопровождаются формированием низких анастомозов, частота несостоятельности которых выше, чем частота несостоятельности анастомоза при резекции ободочной кишки [11]. Вследствие этого, большинство операций на прямой кишке сопровождаются формированием превентивной стомы с целью снижения клинической тяжести течения несостоятельности, что требует использования

МПК для очищения отключаемой кишки от содержимого. Снижение общей 30-дневной заболеваемости, частоты инфекционных осложнений при использовании МПК в сравнении с отсутствием подготовки было продемонстрировано в рандомизированном исследовании [12]. В настоящее время МПК является стандартом предоперационной подготовки при резекциях прямой кишки [13].

В 1970-х с целью снижения частоты ИО была предложена комбинированная предоперационная подготовка кишки с добавлением к МПК пероральных антибиотиков [14]. ПА снижают микробную нагрузку, а МПК способствует распределению пероральных антибиотиков и контакту со слизистой кишки. Различные исследования изучали значение применения ПА при колоректальных операциях [15, 16, 17, 18, 19].

Стоит отметить, что в вышеуказанных исследованиях изучались результаты лечения пациентов с различным объемом выполненных операций, в т. ч. при правосторонних гемиколэктомиях, и с различными показаниями к операциям, например, по поводу дивертикулярной болезни, доброкачественных образований. Рандомизированных исследований, посвященных поиску оптимального способа предоперационной подготовки при резекциях прямой кишки по поводу рака, в настоящее время недостаточно, и оптимальный способ предоперационной подготовки остается предметом дискуссии. Целью настоящего исследования является сравнение непосредственных результатов хирургического лечения рака прямой кишки при использовании перед операцией МПК с или без добавления ПА.

## Материалы и методы

В настоящем исследовании оценены результаты лечения 98 пациентов. В исследование включены пациенты 18 лет и старше, которым планировалось выполнение резекции прямой кишки с первичным анастомозом по поводу злокачественной опухоли прямой кишки или ректосигмоидного соединения с клиническим диагнозом T1-T4a, N любое, M0-1 (при резектабельности метастазов). В исследование не включались пациенты, принимавшие антибиотики в течение 30 дней перед включением, пациенты с функционирующей стомой, противопоказаниями к приему препаратов подготовки, при планировании выполнения обструктивной резекции/брюшно-промежностной экстирпации, при наличии синхронных или метахронных опухолей вне ремиссии,

при наличии острой кишечной непроходимости, перфорации опухоли, кровотечения.

Подписавшие информированное добровольное согласие пациенты были рандомизированы в отношении 1:1 с использованием предсозданных списков в исследуемую группу МПК+ПА или контрольную группу МПК. В группе МПК+ПА пациенты получали пероральный антибиотик рифаксимин в течение 3 дней перед операцией. Выбор данного антибиотика обусловлен механизмом его действия в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, действием антибиотика в просвете кишки за счет плохой всасываемости и возможностью использования для перорального приема с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных операциях [20]. В обеих группах проводилась механическая подготовка кишки в день перед операцией раствором электролитов, основанном на макроголе. Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме передней или низкой передней резекции прямой кишки, послеоперационное лечение и наблюдение.

В качестве первичной конечной точки в настоящем исследовании оценивалась частота развития связанных с хирургическим вмешательством инфекционных осложнений, т. е. частота несостоятельности анастомоза, раневых инфекций, тазовых/внутрибрюшных абсцессов. Первичная конечная точка оценивалась в течение 30 дней после операции посредством очного осмотра или, в случае окончания стационарного этапа лечения пациента до периода 30 дней, с помощью телефонного звонка. Нулевой гипотезой исследования являлось утверждение, что различия в частоте ИО, связанных с хирургическим вмешательством, при использовании МПК+ПА или МПК отсутствуют. Альтернативная гипотеза исследования заключалась в утверждении, что частота ИО при применении комбинации МПК+ПА ниже, чем в группе МПК.

*Статистический анализ.* Исходя из данных внутреннего колоректального регистра о частоте инфекционных осложнений при резекциях прямой кишки 25 % и предполагаемом снижении частоты при применении МПК+ПА до 7 %, был рассчитан объем выборки 98 пациентов [21,

22]. Для оценки первичной конечной точки рассчитывалось отношение рисков и 95 % доверительный интервал. При получении отношения рисков более или равного 1 или пересечении 95 % его доверительного интервала со значением 1 принималась нулевая гипотеза. В случае получения отношения рисков и 95 % его доверительного интервала менее 1, нулевая гипотеза отвергалась и принималась альтернативная. Для оценки послеоперационных осложнений, т. е. номинальных данных, использовались критерии Пирсона (Хи-квадрат) или точный тест Фишера. Количественные данные представлены в виде «среднее значение +/- стандартное отклонение». Качественные данные представлены в виде частотного распределения.

## Результаты

В исследование включены 98 пациентов: 51 пациент рандомизирован в исследуемую группу МПК+ПА, 47 пациентов — в контрольную группу МПК. Пациенты в обеих группах сопоставимы по базовым демографическим характеристикам, представленным в табл. 1.

При анализе первичной конечной точки получено, что частота ИО, связанных с хирургическим вмешательством, составила 13,7 % в группе МПК+ПА против 34,0 % в группе МПК (табл. 2). Отношение рисков составило 0,403 (95 % доверительный интервал: 0,182–0,893) при уровне значимости  $p = 0,018$ . Частота несостоятельности анастомоза составила 3,9 % против 23,4 % соответственно в исследуемой и контрольных группах (отношение рисков — 0,168, 95 % доверительный интервал: 0,039–0,717,  $p = 0,005$ ). Значимых различий в частоте раневых инфекций и внутрибрюшных/тазовых абсцессов не обнаружено.

Таблица 1. Демографические данные включенных пациентов

Характеристика пациентов	МПК+ПА n = 51	МПК n = 47
Женский пол	27 (52,9 %)	22 (46,8 %)
Мужской пол	24 (47,1 %)	25 (53,2 %)
Возраст, годы	60,47 +/- 11,13	60,91 +/- 12,76
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,36 +/- 3,70	27,16 +/- 3,95
ECOG 0	48 (94,1 %)	38 (80,9 %)
ECOG 1	3 (5,9 %)	9 (19,1 %)
Статус ASA I	1 (2,0 %)	1 (2,1 %)
Статус ASA II	26 (51,0 %)	23 (48,9 %)
Статус ASA III	23 (45,1 %)	23 (48,9 %)
Статус ASA не определялся	1 (2,0 %)	0
Ректосигмоидное соединение	2 (3,9 %)	4 (8,5 %)
Верхнеампулярный отдел прямой кишки	16 (31,4 %)	10 (21,3 %)
Среднеампулярный отдел прямой кишки	22 (43,1 %)	20 (42,6 %)
Нижнеампулярный отдел прямой кишки	11 (21,6 %)	13 (27,7 %)
Клиническая T1 стадия	1 (2,0 %)	3 (6,4 %)
Клиническая T2 стадия	15 (29,4 %)	9 (19,1 %)
Клиническая T3 стадия	32 (62,7 %)	32 (68,1 %)
Клиническая T4a стадия	3 (5,9 %)	3 (6,4 %)
Клиническая N0 стадия	22 (43,1 %)	21 (44,7 %)
Клиническая N+ стадия	29 (56,9 %)	26 (55,3 %)
Клиническая M0 стадия	50 (98 %)	45 (95,7 %)
Клиническая M1 стадия	1 (2,0 %)	2 (4,3 %)
Неoadьювантная лучевая терапия	30 (58,8 %)	26 (55,3 %)
Неoadьювантная химиотерапия	21 (41,2 %)	17 (36,2 %)

**Таблица 2. Сравнение частоты инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством**

Первичная точка	МПК+ПА n = 51	МПК n = 47	RR (95 % CI)	p-value
Инфекционные осложнения	7 (13,7 %)	16 (34,0 %)	0,403 (0,182–0,893)	0,018
Раневая инфекция	5 (9,8 %)	3 (6,4 %)	1,536 (0,388–6,077)	0,717
Несостоятельность анастомоза	2 (3,9 %)	11 (23,4 %)	0,168 (0,039–0,717)	0,005
Внутрибрюшной/тазовый абсцесс	1 (2,0 %)	4 (8,5 %)	0,230 (0,027–1,988)	0,191

**Таблица 3. Распределение послеоперационных осложнений по тяжести\***

Послеоперационные осложнения	МПК+ПА n = 51	МПК n = 47	p-value
Зарегистрированы осложнения в течение 30 дней после операции	33 (64,7 %)	32 (68,1 %)	0,724
Осложнения Clavien-Dindo Grade 1	25 (49,0 %)	16 (34,0 %)	0,132
Осложнения Clavien-Dindo Grade 2	4 (7,8 %)	2 (4,3 %)	
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3a	2 (3,9 %)	8 (17,0 %)	
Осложнения Clavien-Dindo Grade 3b	1 (2,0 %)	2 (4,3 %)	
Осложнения Clavien-Dindo Grade 4a	1 (2,0 %)	4 (8,5 %)	

\*представлено максимальное по тяжести согласно классификации Clavien-Dindo послеоперационное осложнение

**Таблица 4. Характеристика послеоперационных осложнений**

Послеоперационные осложнения	МПК+ПА n = 51	МПК n = 47	p-value
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 1</i>			
Параилеостомический дерматит	7 (13,7 %)	5 (10,6 %)	0,641
Отек илеостомы	1 (2,0 %)	2 (4,3 %)	0,606
Механическая кишечная непроходимость	1 (2,0 %)	0	1,000
Динамическая кишечная непроходимость	1 (2,0 %)	0	1,000
Гиперпродукция по илеостоме	3 (5,9 %)	4 (8,5 %)	0,707
Изолированная гипертермия	7 (13,7 %)	1 (2,1 %)	0,061
Атония мочевого пузыря	4 (7,8 %)	0	0,119
Гиперпродукция по дренажу	1 (2,0 %)	1 (2,1 %)	1,000
Постпункционный синдром	1 (2,0 %)	0	1,000
Ожог бедра 3 степени	1 (2,0 %)	0	1,000
Ожог пяточной области	1 (2,0 %)	0	1,000
Флебит при введении ципрофлоксацина	1 (2,0 %)	0	1,000
Острый цистит	0	1 (2,1 %)	0,480
Повышение трансаминаз крови	0	1 (2,1 %)	0,480
Параилеостомический свищ	0	1 (2,1 %)	0,480
Повышение АД до 160 и 90 мм рт ст	1 (2,0 %)	0	1,000
Анемия тяжелой степени	0	1 (2,1 %)	0,480
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 2</i>			
Тромбоземболия ветвей ЛА	0	2 (4,3 %)	0,227
Пневмония	1 (2,0 %)	2 (4,3 %)	0,606
Пароксизм фибрилляции предсердий	1 (2,0 %)	1 (2,1 %)	1,000
Панкреатит, паранкреатит, панкреатическая фистула Grade B	1 (2,0 %)	0	1,000
Выраженный болевой синдром	1 (2,0 %)	0	1,000
Энтерит	1 (2,0 %)	0	1,000
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 3a</i>			
Кровотечение из зоны анастомоза	2 (3,9 %)	4 (8,5 %)	0,423

Послеоперационные осложнения	МПК+ПА n = 51	МПК n = 47	p-value
Жидкостное скопление в подпеченочном пространстве	0	1 (2,1 %)	0,480
Гематома в параилеостомической области	0	1 (2,1 %)	0,480
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 3b</i>			
Гематома послеоперационной раны	0	1 (2,1 %)	0,480
Некроз кишки	0	1 (2,1 %)	0,480
Пролапс илеостомы	1 (2,0 %)	1 (2,1 %)	1,000
<i>Осложнения Clavien-Dindo Grade 4a</i>			
ОПП на фоне гиперпродукции	0	1 (2,1 %)	0,480

Сравнение всех послеоперационных осложнений по тяжести согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo представлено в табл. 3. Значимые различия при сравнении частоты осложнений по тяжести не выявлены. Осложнения, классифицируемые как Clavien-Dindo Grade 4b и Clavien-Dindo Grade 5, в обеих группах не зарегистрированы.

В табл. 4 представлены все зарегистрированные послеоперационные осложнения, в т. ч. множественные у одного пациента, за исключением инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством. Значимые различия при сравнении исследуемой и контрольной групп не обнаружены.

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают преимущества использования при хирургическом лечении рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения комбинированной подготовки, включающей механическую подготовку кишки (МПК) и пероральные антибиотики (ПА). Отмечено значимое снижение частоты инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, с 34,0 % в группе МПК до 13,7 % при добавлении ПА к МПК при отношении рисков 0,403, 95 % доверительном интервале 0,182–0,893 и при уровне значимости  $p = 0,018$ . Также отмечено значимое снижение частоты несостоятельности с 23,4 % в группе МПК до 3,9 % в группе МПК+ПА при отношении рисков 0,168, 95 % доверительном интервале 0,039–0,717 и уровне значимости  $p = 0,005$ . При сравнении остальных послеоперационных осложнений значимые различия не обнаружены.

Подобные полученным результатам данные были показаны в других исследованиях. Когортные исследования американской базы данных показали преимущества использования МПК+ПА в сравнении с МПК при колоректальных операциях в отношении снижения общей заболеваемости, несостоятельности анастомоза и инфекций,

связанных с операционным полем [15, 16, 17]. В метаанализах, включивших 8 и 40 исследований соответственно, показано значимое снижение частоты ИО, связанных с хирургическим вмешательством, в т. ч. НА, у пациентов с колоректальными резекциями при применении МПК+ПА в сравнении с МПК [18, 19]. Стоит особо отметить, что в существующих исследованиях включены пациенты с различными объемами операций, показаниями для выполнения хирургического вмешательства, а также в качестве антибиотиков использованы недоступные для перорального приема в Российской Федерации с целью профилактики инфекционных осложнений при колоректальных резекциях антибиотики. В настоящем исследовании впервые изучены непосредственные результаты хирургического лечения рака прямой кишки при использовании механической подготовки с добавлением перорального антибиотика рифаксимин в сравнении с применением только механической подготовки кишки.

### Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные показывают, что добавление к стандартной МПК пероральных антибиотиков обеспечивает лучшие непосредственные результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки. Поэтому комбинированная предоперационная подготовка кишки с использованием механической подготовки кишки и пероральных антибиотиков является перспективным способом предоперационной подготовки кишки.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### *Этика*

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБЦ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Выписка № 1/152 из протокола заседания № 11, 16.07.2020.



*Участие авторов*

Карачун А.М., Олькина А.Ю. — идея публикации;

Олькина А.Ю. — отбор исследований;

Олькина А.Ю.; Самсонов Г.С.; Валеева Р.Т. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа;

Олькина А.Ю. — написание текста статьи;

Карачун А.М., Олькина А.Ю., Самсонов Г.С., Валеева Р.Т. — 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.

## ЛИТЕРАТУРА

- Дубовиченко Д.М., Вальков М.Ю., Мерабишвили В.М., и др. Заболеваемость и смертность от рака прямой кишки (обзор литературы и собственное исследование). Вопросы онкологии. 2019;65(6):816-824 [Dubovichenko DM, Valkov MYu, Merabishvili VM, et al. Incidence and mortality in rectal cancer: a literature review and the results of own research. *Voprosy Onkologii*. 2019;65(6):816-24 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2019-65-6-816-824.
- Карачун А.М., Петров А.С., Панайотти Л.Л., Олькина А.Ю. Влияние несостоятельности швов анастомозов на отдаленные результаты лечения больных колоректальным раком. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(8):42-46 [Karachun AM, Petrov AS, Panayotti LL, Ol'kina AYu. Influence of anastomotic leakage on the long-term outcomes in patients with colorectal cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(8):42 (In Russ.)]. doi:10.17116/hirurgia201808242.
- Aoyama T, Oba K, Honda M, et al. Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Med*. 2017;6(7):1573-1580. doi:10.1002/cam4.1126.
- Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, et al. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg*. 2015;261(3):497-505. doi:10.1097/SLA.0000000000000854.
- Salvans S, Mayol X, Alonso S, et al. Postoperative peritoneal infection enhances migration and invasion capacities of tumor cells in vitro: an insight into the association between anastomotic leak and recurrence after surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014;260(5):939-944. doi:10.1097/SLA.0000000000000958.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y.
- Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(8):775-794. doi:10.1055/a-0959-0505.
- Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Geneva: World Health Organization; 2018 [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399>.
- Surgical site infections: prevention and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125>.
- Eskicioglu C, Forbes SS, Fenech DS, et al. Preoperative bowel preparation for patients undergoing elective colorectal surgery: a clinical practice guideline endorsed by the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons. *Can J Surg*. 2010;53(6):385-395.
- Du M, Liu B, Li M, et al. Multicenter surveillance study of surgical site infection and its risk factors in radical resection of colon or rectal carcinoma. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):411. doi:10.1186/s12879-019-4064-6.
- Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(5):863-868. doi:10.1097/SLA.0b013e3181fd8ea9.
- 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multicentre, prospective audit. *Colorectal Dis*. 2018;20(Suppl 6):15-32. doi:10.1111/codi.14362.
- Nichols RL, Condon RE. Preoperative preparation of the colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1971;132(2):323-337.
- Midura EF, Jung AD, Hanseman DJ, et al. Combination oral and mechanical bowel preparations decreases complications in both right and left colectomy. *Surgery*. 2018;163(3):528-534. doi:10.1016/j.surg.2017.10.023.
- Koller SE, Bauer KW, Egleston BL, et al. Comparative effectiveness and risks of bowel preparation before elective colorectal surgery. *Ann Surg*. 2018;267(4):734-742. doi:10.1097/SLA.0000000000002159.
- Kiran RP, Murray AC, Chiuzan C, et al. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg*. 2015;262(3):416-425. doi:10.1097/SLA.0000000000001416.
- Grewal S, Reuvers JRD, Abis GSA, et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces surgical site infection and anastomotic leakage in patients undergoing colorectal cancer surgery. *Biomedicine*. 2021;9(9):1184. doi:10.3390/biomedicine9091184.
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, et al. The role of oral antibiotic preparation in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270(1):43-58. doi:10.1097/SLA.0000000000003145.
- Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy*. 2005;51(Suppl 1):36-66. doi:10.1159/000081990.
- Casagrande JT, Pike MC, Smith PG. An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. *Biometrics*. 1978;34(3):483-486. doi:10.2307/2530613.
- Chow S, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series; 2008;90. Available from: [https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/stat/proportion/tspp\\_sup.htm](https://www2.ccrb.cuhk.edu.hk/stat/proportion/tspp_sup.htm).

Поступила в редакцию 26.06.2023  
 Прошла рецензирование 23.07.2023  
 Принята в печать 31.08.2023

**Сведения об авторах**

*\*Олькина Александра Юрьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-6226>, [olkina.aleksandra@yandex.ru](mailto:olkina.aleksandra@yandex.ru).  
*Карачун Алексей Михайлович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.  
*Самсонов Глеб Сергеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4998-1762>.  
*Валеева Регина Тагировна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0736-0197>.

*\*Olkina Aleksandra Yurievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-6226>, [olkina.aleksandra@yandex.ru](mailto:olkina.aleksandra@yandex.ru).  
*Karachun Aleksei Mikhailovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.  
*Samsonov Gleb Sergeevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4998-1762>.  
*Valeeva Regina Tagirovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0736-0197>.



*С.А. Волчѐнков<sup>1</sup>, Л.В. Филатова<sup>1</sup>, И.С. Зюзгин<sup>1</sup>, И.В. Ишматова<sup>1</sup>,  
 А.А. Зверькова<sup>1</sup>, М.С. Моталкина<sup>1</sup>, Ю.А. Никулина<sup>1</sup>, Е.В. Добровольская<sup>1</sup>, С.С. Елхова<sup>1</sup>,  
 А.К. Ковязин<sup>2</sup>, Л.А. Крамынин<sup>1</sup>, Н.С. Колупаев<sup>1</sup>, А.А. Исимбаева<sup>1</sup>, Т.Ю. Семглазова<sup>1,3</sup>*

## Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток

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

<sup>2</sup>ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава, Санкт-Петербург

*S.A. Volchenkov<sup>1</sup>, L.V. Filatova<sup>1</sup>, I.S. Zyuzgin<sup>1</sup>, I.V. Ishmatova<sup>1</sup>, A.A. Zverkova<sup>1</sup>,  
 M.S. Motalkina<sup>1</sup>, Yu.A. Nikulina<sup>1</sup>, E.V. Dobrovolskaya<sup>1</sup>, S.S. Elkhova<sup>1</sup>, A.K. Koviazin<sup>2</sup>,  
 L.A. Kramynin<sup>1</sup>, N.S. Kolupaev<sup>1</sup>, A.A. Isimbaeva<sup>1</sup>, T.Yu. Semiglasova<sup>1,3</sup>*

## The Role of Nutritional Support on the Recovery of Patients with Hodgkin's Lymphoma during High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation

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

<sup>2</sup>Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, St Petersburg, the Russian Federation

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

**Цель.** Оценить роль комбинированной нутритивной поддержки при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток у пациентов с лимфомой Ходжкина.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 138 пациентов. В группу контроля вошли 68 пациентов с лимфомой Ходжкина, которым была проведена высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, и проводилась нутритивная поддержка с использованием дополнительного парентерального питания. В экспериментальную группу было включено 70 пациентов, которым выполнялась нутритивная поддержка с применением энтерального и парентерального питания, согласно внутреннему протоколу. Первичными конечными точками исследования были время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза, вторичными — риск развития мукозитов.

**Результаты.** Время приживления трансплантата костного мозга статистически не отличалось между группой эксперимента (медиана 10 дней [МКД: 9–11]) и группой контроля (медиана 10 дней [МКД: 9–11]),  $p = 0,771$ . Время восстановления гемопоэза также не различалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14),  $p = 0,936$ . Продолжительность агранулоцитоза не отличалась статистически между группами: медиана 6 дней (МКД: 5–8) в группе контроля против 7 дней (МКД: 6–8) в экспериментальной группе ( $p = 0,083$ ). При этом медиана дней терапии гранулоцитарными колониестимулирующими факторами в группе контроля составила 13 (МКИ 12–14) дней, в группе эксперимента — 10 дней (МКИ 9–12) при  $p < 0,001$ . Частота тяжелых мукозитов в группе контроля оказалась выше в сравнении с пациентами экспериментальной группы (31 и 20 соответственно,  $p < 0,05$ ), что обуславливало большую потребность в постановке назо-

**Aim.** To evaluate the role of combined nutritional support (NS) in patients with Hodgkin's lymphoma (HL) undergoing high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

**Materials and methods.** The study included 138 patients. The control group consisted of 68 patients with HL who underwent HDCT with auto-HSCT and received NS using supplemental parenteral nutrition (PN). The experimental group included 70 patients who received NS using enteral nutrition (EN) and PN, following an internal NS protocol. The primary endpoints of the study were the engraftment time of the transplant and the hematopoietic recovery time, while the secondary endpoint was the risk of developing mucositis.

**Results.** The engraftment time of the bone marrow transplant did not show a statistically significant difference between the experimental group (median 10 days [IQR: 9–11]) and the control group (median 10 days [IQR: 9–11]),  $p = 0,771$ . Similarly, the hematopoietic recovery time did not differ significantly between the groups: median 12 days (IQR: 11–13) vs. 12 days (IQR: 10–14),  $p = 0,936$ . The duration of agranulocytosis also showed no statistical difference between the groups: median 6 days (IQR: 5–8) in the control group versus 7 days (IQR: 6–8) in the experimental group ( $p = 0,083$ ). However, the median days of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy in the control group were 13 (IQR: 12–14) days, while in the experimental group — 10 days (IQR: 9–12), with  $p < 0,001$ .

The frequency of severe mucositis was higher in the control group compared to the patients in the experimental group (31 vs. 20, respectively,  $p < 0,05$ ), which resulted in a greater

гастрального зонда (11 случаев в группе без нутритивной поддержки и 4 случая с таковой,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Результаты исследования показали, что добавление комбинированной нутритивной поддержки не влияет на время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза, однако снижает риск развития мукозитов тяжелой степени.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина; высокодозная химиотерапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; нутритивная поддержка

**Для цитирования:** Волчѐнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Моталкина М.С., Никулина Ю.А., Добровольская Е.В., Елхова С.С., Ковязин А.К., Крамынин Л.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Семиглазова Т.Ю. Влияние нутритивной поддержки на восстановление пациентов с лимфомой Ходжкина при проведении высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Вопросы онкологии. 2023;69(4):722–731. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731

need for nasogastric tube placement (11 cases in the group without NS and 4 cases in the group with NS,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The study results demonstrated that the addition of combined NS does not affect the transplant engraftment time and the hematopoietic recovery time. However, it does reduce the risk of developing severe mucositis.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma; high-dose chemotherapy; hematopoietic stem cell transplantation; nutritional support

**For citation:** Volchenkov SA, Filatova LV, Zyuzgin IS, Ishmatova IV, Zverkova AA, Motalkina MS, Nikulina YuA, Dobrovolskaya EV, Elkhova SS, Koviakin AK, Kramynin LA, Kolupaev NS, Isimbaeva AA, Semiglazova TYu. The role of nutritional support on the recovery of patients with Hodgkin's lymphoma during high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):722–731. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-722-731

## Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) считается потенциально излечимым гематологическим злокачественным заболеванием. Доступные в настоящее время химиотерапевтические и таргетные методы лечения обеспечивают уровень излечения примерно 90 % для пациентов с ранней или промежуточной стадией заболевания и 70–90 % для пациентов с распространенной стадией ЛХ [1]. Стандарт лечения первично-резистентных и рецидивных форм ЛХ включает высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [2]. Несмотря на появление новых препаратов направленного действия, применение аутоТГСК является неотъемлемой частью лечения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, и число аутоТГСК растет ежегодно. По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в 2018 г. выполнены 22 806 аутоТГСК, а в 2019 г. — уже 23 945 аутоТГСК [3].

Проведение высокоагрессивного лечения ассоциировано с преобладанием процессов катаболизма над процессами анаболизма, что увеличивает риск развития нутритивной недостаточности (НН) у пациента. Несмотря на увеличение количества проведенных аутоТГСК, в настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по нутритивной поддержке (НП) у гематологических больных, которым проводилась высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутоТГСК. Для того, чтобы найти оптимальный подход к НП, в отсутствие единого консолидированного мнения, трансплантационные центры создают собственные протоколы по нутриционной поддержке для пациентов при аутоТГСК [4].

Для адекватного восполнения энергетической потребности у трансплантационных пациентов

применяются 2 подхода в планировании питания: энтеральный и парентеральный пути. При проведении режима кондиционирования возникает сложный и динамичный патобиологический процесс повреждения слизистого барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижающий качество жизни и повышающий риски возникновения инфекционных осложнений, веноокклюзионной болезни (ВОБ), острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в случае аллоТГСК, и летальности. Мукозит развивается, когда завершается режим кондиционирования. Появление, продолжительность и тяжесть течения мукозита коррелирует с течением агранулоцитоза [5].

Энтеральное питание (ЭП) предотвращает атрофию слизистой оболочки, улучшает кровоток в ней, оптимизирует моторику ЖКТ, стимулирует образование слизи и секреторного иммуноглобулина А (sIgA), снижает бактериальную транслокацию из ЖКТ. При отсутствии тяжелого повреждения слизистого барьера ЖКТ ЭП и парентеральное питание (ПП) одинаково эффективны для поддержания нутритивного статуса [6].

Полное ПП рекомендуется пациентам, у которых ожидается длительный период значительного ограничения приема пищи ( $\geq 7$ –10–14 дней), чтобы восстановить отрицательный азотный и калорийный баланс [7]. При проведении аллоТГСК большинству пациентов требуется полное ПП [8].

Продолжительность и выраженность НН при ТГСК сложно прогнозировать в реальной клинической практике. Тяжелая НН при онкогематологических заболеваниях перед началом интенсивной противоопухолевой терапии встречается реже по сравнению с онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Выраженное повреждение слизистого барьера ЖКТ препятствует адекватному ЭП, приводит к НН, потере веса, мальабсорбции и дефициту



питательных микроэлементов. В противоположность ЭП — полное ПП способствует атрофии ворсинок, увеличивает проницаемость кишечника, снижает содержание sIgA в просвете и усиливает бактериальную транслокацию. При проведении аутоТГСК полное ПП ассоциировано с риском катетер-ассоциированных инфекций [9]. Выявление тяжелой НН до начала ТГСК и тщательный мониторинг возможности приема пищи во время ТГСК позволяют оптимально назначать ПП.

ЭП не ассоциируется с мальабсорбцией, клинически значимыми желудочно-кишечными расстройствами. Продолжительность ЭП коррелирует с улучшением нутритивного статуса ( $p < 0,0001$ ) [10]. ПП при ТГСК ассоциировано с более высокой частотой осложнений по сравнению с ЭП, например, возникновением экзокринной недостаточности поджелудочной железы, более выраженной гипоальбуминемией, более частой и продолжительной диареей, фебрильной лихорадкой [10–11].

Исторически, несмотря на большой риск развития осложнений и высокую стоимость, ПП остается предпочтительным методом НП при ТГСК во многих трансплантационных центрах. Существует несколько исследований, которые оценивали различия между использованием ЭП и ПП. В проспективном когортном исследовании S. Trefilo и соавт. (2015) 94 из 121 пациентов были первоначально включены в группу ЭП, но позже из-за невозможности применения ЭП, часть пациентов была переведена на ПП [12]. НП в виде ЭП на всем протяжении лечения в общей сложности получал 61 пациент (50 % всех пациентов). Исследование показало лучшие клинические результаты в группе ЭП в отношении общей выживаемости (ОВ), приживления нейтрофилов и развития острой РТПХ. В исследовании, проведенном R. Guièze и соавт. (2017) [13], ЭП было связано с более низкой средней продолжительностью лихорадки, сниженной потребностью в эмпирической противогрибковой терапии, более низкой частотой замены центрального венозного катетера (ЦВК) и перевода в отделение интенсивной терапии. По данным обзора Cochrane (2018), использование ПП также ассоциировано с повышенным риском возникновения осложнений в виде катетер-ассоциированных инфекций [14]. Некоторые авторы рекомендуют использовать ПП только у пациентов с тяжелым мукозитом (3–4-й степени), колитом или при неконтролируемой рвоте [15], причем ЭП предпочтительнее при отсутствии этих осложнений [16].

Учитывая отсутствие консенсуса при проведении нутритивной поддержки у пациентов во время высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток, неодно-

значность выбора эффективного пути НП (энтеральный или парентеральный), необходимость восполнения энергетического дисбаланса во время лечения, проблема оптимизации НП остается актуальным вопросом. В настоящее время недостаточно данных о том, как НП может влиять на время приживления трансплантата и восстановления гемопоэза. На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния комбинированного подхода к НП на исход лечения.

## Материалы и методы

Проведено когортное нерандомизированное ретроспективное и проспективное исследование. Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. В исследование были включены пациенты старше 18 лет и моложе 70 лет с верифицированным диагнозом лимфома Ходжкина, ECOG статус — не выше 2, которым было показано проведение аутологичной трансплантации в качестве консолидации эффекта от проведенного лечения. К таким пациентам относятся: пациенты с ранним или поздним рецидивом лимфомы Ходжкина после первой линии химиотерапевтического лечения, либо пациенты с первично рефрактерным течением заболевания. Для подтверждения диагноза лимфома Ходжкина, в случае подозрения на рецидив заболевания, пациентам выполнялась биопсия лимфатического узла, допускалось выполнение трепан-биопсии новообразования или лимфоузла. В обеих группах пациентов в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией использовались режимы ВЕАМ, ВеЕАМ, ВЕАС. На момент проведения высокодозной химиотерапии все пациенты получали противорецидивную линию терапии (количество циклов и режимы химиотерапии указаны в табл. 1)

Всего в исследование было включено 138 человек. В первую группу вошли 68 пациентов, которым проводилась трансплантация стволовых кроветворных клеток в период с 2013 по 2017 г., без систематической комбинированной НП (группа контроля). Во вторую группу в период с 2017 по 2020 г., были включены 70 пациентов — пациенты, получавшие комбинированную НП (группа эксперимента).

Первичными конечными точками исследования стали время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. Время от дня аутоТГСК до восстановления уровня нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^6/\text{л}$  считалось временем приживления трансплантата. Время от дня аутоТГСК до восстановления уровня нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^6/\text{л}$ , уровня гемоглобина  $> 70 \text{ г/л}$  и уровня тромбоцитов  $> 20 \times 10^9/\text{л}$ , без проведения заместительных гемотрансфузий считалось временем восстановления гемопоэза. Вторичными конечными точками стали 2-х летняя бессобытийная выживаемость, частота инфекционных осложнений и время их разрешения, а также зависимость от гемотрансфузий при проведении высокодозной химиотерапии. За событие принимались подтвержденный рецидив заболевания, смерть от прогрессирования лимфомы Ходжкина.

Пациенты в ретроспективной группе (группа контроля) получали парентеральное питание в качестве НП только в случае снижения уровня общего белка или альбумина, который оценивался по данным биохимического анализа крови. Пациенты ретроспективной группы получали ЭП только с применением внутрибольничной диеты без использования энтеральных сиппингов. В группе контроля 20 человек (30 %) столкнулись с необходимостью начала ПП во время проведения курса высокодозной химиотерапии, остальные 48 пациентов получали ПП с дня +2 после трансплантации ГСК.

Пациенты группы нутритивной поддержки получали комбинированную НП энтеральными сиппингами в сочетании с ПП независимо от уровня общего белка и альбумина. При этом все пациенты получали энтеральные сиппинги с (-6) ВДХТ.

Энтеральные смеси пациенты начинали получать с (-6) дня высокодозной химиотерапии, независимо от уровня ОБ и альбумина. Расчет калорийности энтерального сиппинга и его дозирование производились с учетом суточной потребности 35 ккал/кг массы тела пациента (расчет суточной потребности проводился только для группы НП). На подготовительном этапе лечения пациенты самостоятельно выбирали необходимую смесь для энтерального питания, исходя из индивидуальных вкусовых предпочтений. Пациентам были предложены на выбор несколько вкусов энтеральных сиппингов: шоколадный вкус, вкус тропических фруктов, нейтральный вкус, ванильный. В случае развития стоматита у пациента, назначались сиппинги с охлаждающим эффектом. В случае задержки стула у пациента, производился перевод на энтеральное питание с высоким содержанием пищевых волокон, которое продолжалось до разрешения задержки стула.

С +2 дня высокодозной химиотерапии все пациенты группы НП получали раствор глутамин с целью профилактики мукозитов тяжелой степени. Глутамин назначался до разрешения симптомов мукозита. В случае развития у

пациента мукозитов тяжелой степени с нарушением глотания, энтеральное питание проводилось через назогастральный зонд.

В качестве ПП использовалась трехкомпонентные смеси: сочетание аминокислотного раствора, декстрозы и жировой эмульсии для центрального введения. Максимальная скорость введения в центральный катетер не должна превышать 2 мл/кг/ч, что соответствует максимальной скорости инфузии декстрозы, аминокислот и липидов. Средняя длительность инфузии ПП составила 28 ч. В случае наличия у пациента нарушения печеночной функции, использовались двухкомпонентные смеси с применением аминокислотного раствора глюкозосодержащих растворов. С +2 дня высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток все пациенты, которым проводилась НП, начинали получать ПП независимо от уровня общего белка и альбумина. Стоит отметить, что в группе контроля и группе НП парентеральное питание проводилось через центральный венозный катетер.

В экспериментальной группе продолжительность НП зависела от уровня общего белка и альбумина, при их нормализации ПП отменялось. В случае сохраняющегося дефицита массы тела пациенту назначалось ЭП при его удовлетворительной переносимости (отсутствие тошноты, жидкого стула у пациента в ответ на прием питания).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Переменные	Все пациенты (n = 138)	Группа эксперимента (n = 70)	Группа контроля (n = 68)	p
Возраст, медиана	30,5	31	29	0,01
Пол муж/жен	61/77	38/42	23/35	0,082
Стадия % (абс)				
1	2 % (3)	1 % (1)	2 % (1)	
2	44 % (61)	44 % (31)	44 % (30)	
3	18 % (25)	16 % (11)	23 % (16)	
4	36 % (49)	40 % (27)	31 % (21)	
В-симптомы	31 % (43)	21 % (15)	46 % (31)	0,322
Первичная резистентность	20 % (28)	20 % (14)	25 % (17)	0,992
Ранний рецидив (до 12 мес.)	47 % (65)	43 % (30)	48 % (33)	0,972
Рецидив	33 % (45)	37 % (26)	27 % (18)	0,822
ECOG				
0	79,7 % (110)	85,7 % (60)	73,5 % (50)	
1	20,2 % (20)	14,3 % (10)	26,5 % (18)	
2	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
3	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
4	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
5	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
Изначальный статус питания, n (%)				
Эутрофия	49 (70,0)	57 (84,3)		
Гипотрофия	14 (20,0)	8 (11,8)		
Ожирение	7 (10,0)	3 (3,9)		
Статус питания после ТКМ, n (%)				
Эутрофия	50 (72,0)	47 (68,6)		
Гипотрофия	17 (24,0)	21 (31,4)		
Ожирение	3 (4,0)	0 (0,0)		
Распределение групп по курсам противорецидивной химиотерапии				
DNAP		91 % (63)	82 % (56)	
Брентуксимаб-бендамустин		4,3 % (3)	8,7 % (6)	
ICE		0 % (0)	3,1 % (2)	
GDP		0 % (0)	3,1 % (2)	
IGEV		5,7 % (4)	3,1 % (2)	

Примечания: 1 — критерий Краскела–Уоллиса; 2 — критерий Хи-квадрат; КЛХ — классическая лимфома Ходжкина; НС — нодулярный склероз; СКВ — смешанно-клеточный вариант; БЛ — богатый лимфоцитами; ЛИ — лимфоидное истощение; Стадия — клиническая стадия на момент диагноза лимфомы Ходжкина; В-симптомы — наличие хотя бы одного из В-симптомов на момент постановки диагноза лимфомы Ходжкина.

Все пациенты, включенные в исследование, в любом случае получали общее питание по принципам нейтропической диеты (схема исследования).

#### Статистический анализ

Для анализа результатов исследования использовались методы описательной, непараметрической и параметрической статистики. Номинальные и порядковые независимые переменные оценивались с помощью непараметрических тестов  $\chi^2$  и точного теста Фишера. Непрерывные переменные оценивались с помощью непараметрических ранговых тестов (U-тест, критерий Краскела–Уоллеса). При оценке результатов анализа статистически достоверными считались различия при значениях  $p < 0,05$ . Оценка отношений рисков проводилась методом регрессионного анализа. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Статистический анализ проводился в программе SPSS-Statistics.

### Результаты

В исследованиях, изучающих роль и эффективность сопроводительного лечения во время проведения высокодозной химиотерапии с ТГСК в качестве конечных точек, выбираются время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. [4] По некоторым данным [2], время приживления может быть ассоциировано с риском инфекционных осложнений во время лечения, а время восстановления гемопоэза связано с частотой гемотрансфузий у пациента, что является лимитирующим фактором пребывания пациента в стационаре.

Оценка нутритивного статуса с использованием только антропометрических данных не является всеобъемлющей. Потенциальными эффективными методами определения нутритивной недостаточности является оценка скелетно-мышечного индекса и проведение биоимпедансометрии. Снижение скелетно-мышечного индекса наблюдалось у всех пациентов в обеих группах пациентов. Однако медиана изменения скелетно-мышечного индекса в группе эксперимента составила 3 %, в группе контроля — 5 % при  $p = 0,01$ . На 19 пациентах в группе эксперимента оценивалась динамика изменения активной клеточной массы. Оказалось, что максимальное снижение активной клеточной массы происходит к развитию агранулоцитоза у пациента, при ее максимальном росте к дню +15. (рис. 3)

Время от трансфузии донорских клеток до восстановления уровня нейтрофилов более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  считалось временем приживления трансплантата. Время приживления трансплантата костного мозга статистически не отличалось между группой эксперимента (медиана 10 дней [МКД: 9–11]) и группой контроля (медиана 10 дней [МКД: 9–11]),  $p = 0,771$ .

Временем восстановления гемопоэза считалось время от дня трансфузии стволовых клеток крови до восстановления уровня тромбоци-

тов более  $20 \times 10^9/\text{л}$  и восстановления уровня нейтрофилов более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Время восстановления гемопоэза также не отличалось между группами: медианы 12 (МКД: 11–13) vs. 12 дней (МКД: 10–14),  $p = 0,936$ .

Продолжительность агранулоцитоза не отличалась статистически между группами: медиана 6 дней (МКД: 5–8) в группе контроля против 7 дней (МКД: 6–8) в экспериментальной группе ( $p = 0,083$ ). При этом медиана дней терапии гКСФ в группе контроля составила 13 (МКД: 12–14) дней, в группе эксперимента — 10 дней (МКД: 9–12) при  $p < 0,001$ .

Частота анемии тяжелой степени с необходимостью в трансфузии ЭВ в обеих группах статистически не отличалась, составила 82 % в группе контроля и 80,8 % в экспериментальной группе. Доля пациентов, которым требовалась трансфузия эритроцитарной взвеси (ТЭВ), не различалась в группах контроля и эксперимента: 57 (82,0 %) vs. 55 (80,4 %),  $p = 0,836$ . При этом количество переливаемых доз ЭВ было достоверно ниже в экспериментальной группе с комбинированной НП по сравнению с группой контроля без комбинированной НП: медианы 2 (МКД: 1–2) против 3 (МКД: 1–4),  $p = 0,027$ . Эта разница наблюдалась и при разделении пациентов на подгруппы (0, 1–2, 3–4,  $\geq 5$ ) в соответствии с количеством переливаемых ЭВ ( $p = 0,029$ ) (табл. 2).

Доля пациентов, которым требовалась трансфузия тромбоконцентрата (ТК), не различалась в группах контроля и эксперимента: 69 (98,0 %) против 65 (96,1 %),  $p = 1,000$ . Количество переливаемых ТК также не отличалось между группами с и без комбинированной НП: медианы 3 (МКД: 2–4) против 3 (МКД: 2–5),  $p = 0,496$ .

Различие между группами в подходах к проведению нутритивной поддержки проявлялось в том, что в группе эксперимента все пациенты получали ПП и ЭП сиппингами, в группу контроля вошли пациенты только с парентеральной нутритивной поддержкой. Пациентам группы контроля ПП назначалось с момента снижения уровня общего белка и альбумина, а медианой его назначения стал +1 день от момента трансфузии донорских клеток, в то время как в экспериментальной группе пациенты получали ПП с +2 дня. Добавление ЭП стало принципиальным отличием между исследуемыми группами, поэтому для оценки разницы в частоте развития мукозитов вторичными конечными точками стали относительный риск развития стоматита и колита между группами, а также на основании многопараметрической логистической модели было проанализировано влияние ЭП сиппингами как фактора, влияющего на риск развития мукозита.

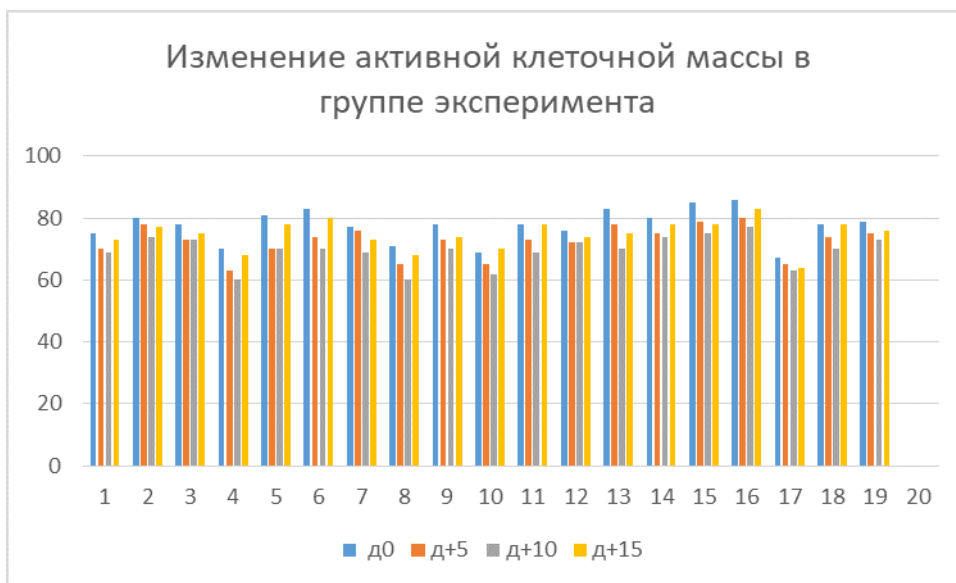


Рис. 1. Динамика изменения активной клеточной массы в группе эксперимента

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от потребности в гемотрансфузиях

Переменная НП	Группа эксперимента (n = 70)	Группа контроля (n = 68)	p value
Тяжелая анемия, n (%)	57 (82,0)	55 (80,8)	0,963
Пациенты, требующие ТЭВ, n (%)	57 (82,0)	55 (80,8)	0,836
Количество ТЭВ, n (%)			
0	12 (17,0)	13 (19,1)	0,029
1-2	45 (64,0)	25 (36,8)	
3-4	11 (16,0)	24 (35,3)	
≥5	2 (3,0)	6 (8,8)	
Количество ТЭВ, медиана (МКД)	2 (1-2)	3 (1-4)	0,027
Тяжелая тромбоцитопения, n (%)	68 (97,0)	65 (95,5)	1,000
ТТК, n (%)	68 (98,0)	65 (96,1)	1,000
Количество ТТК, медиана (МКД)	3 (2-4)	3 (2-5)	0,496

Таблица 3. Многопараметрическая (multivariable) логистическая модель ассоциации нутритивной поддержки и стоматита тяжелой степени при поправке на другие факторы

	Multivariable		
	OR	95% CI	p value
<b>НП энтеральными сиппингами</b>	<b>/.33</b>	<b>0.14 – 0.78</b>	<b>0.012</b>
Возраст	1.01	0.96 – 1.06	0.824
Мужской пол	0.78	0.31 – 1.99	0.601
Исходный ИМТ	1.10	0.98 – 1.24	0.103

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

Относительный риск (relative risk, RR) развития стоматита в группе эксперимента был ниже, чем в группе контроля: RR = 0,67 (95 % CI 0,49–0,92), p = 0,015. Энтеральная нутритивная поддержка была ассоциирована со сниженным риском стоматита при поправке на возраст, пол и ИМТ: odds ratio (OR) = 0,33, 95 % CI 0,14–0,78, p = 0,012 (табл. 3).

Относительный риск развития колита в экспериментальной группе был ниже, чем в группе контроля: RR = 0,58 (95 % CI 0,36–0,94), p = 0,026. Энтеральная нутритивная поддержка была ассоциирована со сниженным риском колита при поправке на возраст, пол и исходный ИМТ: OR = 0,38, 95 % CI 0,17–0,86, p = 0,021 (табл. 4).



**Таблица 4. Многопараметрическая (multivariable) логистическая модель ассоциации нутритивной поддержки и колита при поправке на другие факторы**

	Multivariable		
	OR	95%CI	p value
<b>НП энтеральными сиппингами</b>	<b>0.38</b>	<b>0.17 – 0.86</b>	<b>0.021</b>
Возраст	0.001	0.95 – 1.05	0.965
Мужской пол	0.62	0.25 – 1.54	0.305
Исходный ИМТ	0.97	0.87 – 1.08	0.563

CI, confidence interval; OR, odds ratio; ИМТ, индекс массы тела; НП, нутритивная поддержка

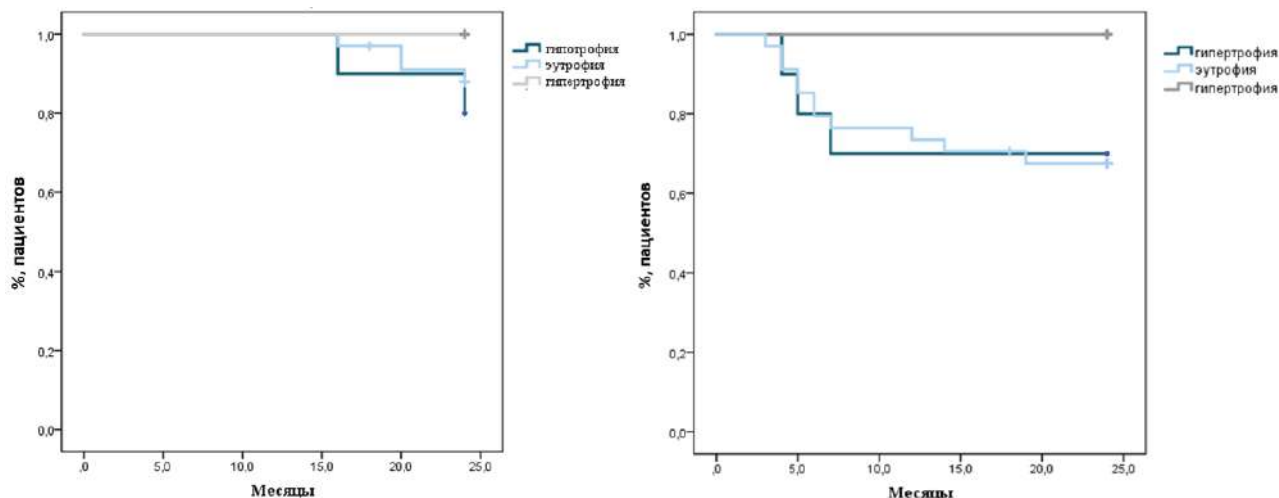


Рис. 2. Подгрупповой анализ бессобытийной (график слева) и общей выживаемости (график справа) в зависимости от нутритивного статуса в группе эксперимента. Кривые Каплана-Майера

Частота тяжелых мукозитов в группе контроля оказалась выше в сравнении с пациентами экспериментальной группы (31 и 20 соответственно,  $p < 0,05$ ), что обуславливало большую потребность в постановке назогастрального зонда (11 случаев в группе без НП и 4 случая с НП,  $p < 0,05$ ).

Также в исследовании была проанализирована частота возникновения пневмоний и катетер-ассоциированных инфекций, однако статистически значимых различий между группами обнаружено не было. Оценивалась частота фебрильной нейтропении (ФН) в исследуемых группах. ФН встретилась в 52 случаях (74,0 %) в экспериментальной группе, в 55 случаях (80,4 %) в группе контроля  $p = 0,444$ . Медиана продолжительности (дней) ФН в группе контроля составила 4 дня (МКИ 3–7), в группе эксперимента — 3 дня (МКИ 2–3),  $p = 0,002$ . Статистически значимой разницы в продолжительности агранулоцитоза не было получено; в группе контроля продолжительность агранулоцитоза составила 7 дней (МКИ 6–8), в экспериментальной группе — 6 дней (МКИ 5–8)  $p = 0,083$ .

Медиана 2-х летней бессобытийной выживаемости не была достигнута. Статистически

значимой разницы в продолжительности бессобытийной выживаемости нет,  $p = 0,65$ : среднее значение в группе контроля — 19,9 мес. (95 % ДИ 17,8–21,9), в группе эксперимента 19,3 мес. (95 % ДИ 17,3–21,1)  $p = 0,65$ .

При проведении подгруппового анализа в группе нутритивной поддержки статистически значимых различий в 2-летней БСВ ( $p = 0,56$ ) и 2-летней ОВ ( $p = 0,64$ ) выявлено не было (рис. 2).

В группе нутритивной поддержки рецидив заболевания развился у 18 чел., в группе без неё — у 13 пациентов, статистически значимой разницы в частоте рецидивов между группами выявлено не было ( $p = 0,776$ ). Стоит отметить, что после возникновения рецидива заболевания пациенты продолжали получать 3-ю линию терапии с применением брентуксимаба или ниволумаба. Рецидив в обеих группах чаще наступал в период от 4 до 10 мес., для экспериментальной группы медиана времени безрецидивного периода составила 6 мес. (межквартильный интервал от 4 до 7 мес.), для группы контроля медиана составила 8 мес. (межквартильный интервал от 4 до 10 мес.), при  $p = 0,696$  — отсутствие статистически значимой разницы.

## Обсуждение

Основными факторами успешного восстановления пациента при проведении высокодозной химиотерапии и трансплантации являются время до приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза. Риск развития инфекционных осложнений, тяжесть течения инфекции находятся в прямой зависимости от этих двух параметров. Так, например, в исследовании U. Sahin и соавт. (2017) [17] было показано, что самый высокий риск развития инфекционных осложнений у пациентов во время высокодозной химиотерапии с ТГСК возникает в период приживления, когда пациент находится в глубоком агранулоцитозе. Также в этом исследовании была показана взаимосвязь между продолжительностью агранулоцитоза и продолжительностью и тяжестью инфекции. В нашем исследовании не обнаружено достоверной разницы между группами нутритивной поддержки во времени приживления трансплантата и продолжительности агранулоцитоза, вместе с этим и частота инфекции не отличалась между группами.

В исследуемых группах не было выявлено различий во времени восстановления гемопоэза, однако было обнаружено статистически значимое отличие в трансфузии эритроцитарной взвеси при отсутствии значимой разницы в трансфузии тромбоконцентрата, что не противоречит данным, приведенным в исследовании A. Baumgartner и соавт [4].

Продолжительность агранулоцитоза влияет на потребность в назначении колониестимулирующих факторов. Основным препаратом, используемым у пациентов в нашем исследовании, являлся филграстим, который вводился ежедневно. Продолжительность терапии лейкостимом потенциально могла обуславливать продолжительность пребывания пациента в стационаре. Однако, по данным нашего исследования, мы получили некоторую дискордантность данных, которые показали, что в группе эксперимента продолжительность терапии гКСФ была статистически значимо меньше в сравнении с группой контроля, однако продолжительность пребывания пациента в стационаре статистически достоверно не различалась.

В период агранулоцитоза у пациентов есть высокий риск возникновения катетер-ассоциированной инфекции. Парентерально питание проводилось только через центральный венозный катетер, в связи с чем можно было бы ожидать высокий риск развития катетер-ассоциированной инфекции системного кровотока. Есть данные об увеличении риска сепсиса в группе ПП по сравнению с ЭП, которые были получены

в результате наблюдения S. Dissanaikе и соавт. (2016) [18]. Полученные результаты показывают, что в исследуемых группах нет различий в частоте развития катетер-ассоциированной инфекции.

Результаты, полученные в исследовании S. Yuama и соавт. (2020) [19], показали, что добавление глутамина и нутритивных сиппингов с высоким содержанием волокон приводило к снижению тяжести мукозитов у трансплантационных пациентов. В проведенном нами исследовании нельзя однозначно судить какой из компонентов нутритивной поддержки мог повлиять в большей степени на частоту стоматитов, колитов у пациентов в исследуемых группах, т. к. в группе сочетанного питания дополнительно к ПП пациенты получали сочетание глутамина и энтеральных сиппингов в качестве энтерального компонента питания. Результаты проведенного нами исследования показали, что частота мукозитов тяжелого течения, при которых пациенты полностью отказывались от потребления обычного рациона, была выше в группе только с ПП, у этих же пациентов оказалась выше потребность в установке назогастрального зонда. Поставленный назогастральный зонд значительно ухудшает качество жизни пациента и вызывает дискомфорт. Отличий в продолжительности питания через назогастральный зонд выявлено не было, вероятно, это связано со временем разрешения мукозитов, которое зависит от продолжительности агранулоцитоза, которое также не отличалось между группами.

## Выводы

1. Применение комбинированной нутритивной поддержки с использованием энтерального и парентерального питания не влияет на время приживления трансплантата и время восстановления гемопоэза по сравнению с проведением только парентерального питания у пациентов с ЛХ во время ВДХТ. По данным проведенного нами исследования, применение комбинированной нутритивной поддержки оказало положительный эффект на количество трансфузий ЭВ по сравнению с группой контроля, в которой пациенты получали только парентеральное питание.
2. Комбинированная нутритивная поддержка снижает риск развития стоматита, колита, а также снижает необходимость в установке назогастрального зонда. Применение энтеральных сиппингов ассоциировано со сниженным риском развития стоматита и колита по сравнению с пациентами, которым применялось только парентеральное питание.

3. Изменение подхода в проведении нутритивной поддержки не влияет на бессобытийную выживаемость и общую выживаемость у пациентов с ЛХ.

4. Перспективным направлением дальнейших исследований является проспективное исследование, направленное на изучение преимуществ только энтерального питания с добавлением высококалорийных энтеральных сиппингов по сравнению с парентеральным питанием у пациентов с лимфомой Ходжкина во время проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Финансирование*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### *Участие авторов*

Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А. — концепция и дизайн исследования;

Волчёнков С.А., Колупаев Н.С., Исимбаева А.А., Елхова С.С. — сбор и обработка материала;

Волчёнков С.А. — написание текста;

Филатова Л.В, Семиглазова Т.Ю. — редактирование текста.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Benekou K, Montoto S. Role of stem cell transplant in lymphoma in the era of new drugs. *Current Opinion Oncology*. 2017;29(6):455-459. doi:10.1097/cco.000000000000403.
- Mochkin NE, Sarzhevskii VO, Dubinina YuN, et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on highdose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: the experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Clinical Oncohematology*. 2018;11(3):234-40. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
- Passweg J, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(10):1575-1585. doi:10.1038/s41409-019-0465-9.
- Baumgartner A, Hoskin K, Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152-158. doi:10.1097/mco.000000000000461.
- Bechard L, Feldman H, Venick R, et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(10):1301-6. doi:10.1038/bmt.2012.19.
- Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533-8. doi:10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- Baumgartner A, Hoskin K, Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):152-158. doi:10.1097/mco.000000000000461.
- Andersen S, Banks M, Brown T, et al. J. Nutrition support during allogeneic stem cell transplantation: evidence versus practice. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5441-5447. doi:10.1007/s00520-020-05397-x.
- Lazarow H, Nicolo M, Compher C, et al. Nutrition-related outcomes for autologous stem cell transplantation patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(7):e393-e398. doi:10.1016/j.clml.2019.04.002.
- Sommecal H, Gazal C, Jochims A, et al. Clinical impact of systematic nutritional care in adults submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol e Hemoterapia* 2012;34(5):334-38. doi:10.5581/1516-8484.20120088.
- Trifillio S, Helenowski I, Giel M, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *biol blood marrow transplant*. 2012;18(9):1385-1390. doi:10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
- Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition*. 2014;33(3):533-8. doi:10.1016/j.clnu.2013.07.012.
- Zama D, Gori D, Muratore E, et al. Enteral versus parenteral nutrition as nutritional support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *transplantation and cellular therapy*. 2021;27(2):180.e1-180.e8. doi:10.1016/j.jtct.2020.11.006.
- Zama D, Gori D, Muratore E, et al. Enteral versus parenteral nutrition as nutritional support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(2):180.e1-180.e8. doi:10.1016/j.jtct.2020.11.006.
- Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(4):506-513. doi:10.1038/bmt.2016.310.
- Sahin U, Toprak S, Atilla P, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. (2016);22:505-14. doi:10.1016/j.jiac.2016.05.006.
- Dissanaike K, Gura K, Lee S, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):678-686. doi:10.1542/peds.2007-2248.
- Iyama S, Sato T, Tatsumi H, et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):692-699. doi:10.1159/000368714.

Поступила в редакцию 13.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

**Сведения об авторах**

*Волчѐнков Станислав Андреевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.  
 \**Филатова Лариса Валентиновна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, [larisa\\_filatova@list.ru](mailto:larisa_filatova@list.ru).  
*Зюзгин Илья Сергеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-4593>.  
*Ишматова Ирина Валерьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.  
*Зверькова Анна Андреевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.  
*Моталкина Маргарита Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-8017>.  
*Никулина Юлия Александровна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.  
*Добровольская Евгения Викторовна*  
*Елхова Светлана Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.  
*Ковязин Алексей Константинович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.  
*Колупаев Никита Сергеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>.  
*Асель Амангельдыевна Исимбаева*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8305-2268>.  
*Крамьнин Леонид Александрович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.  
*Семиглазова Татьяна Юрьевна*, <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.

*Volchenkov Stanislav Andreevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.  
 \**Filatova Larisa Valentinovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, email: [larisa\\_filatova@list.ru](mailto:larisa_filatova@list.ru).  
*Zyuzgin Ilya Sergeevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9567-4593>.  
*Ishmatova Irina Valerievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.  
*Zverkova Anna Andreevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.  
*Motalkina Margarita Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-8017>.  
*Nikulina Julia Aleksandrovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.  
*Dobrovolskaya Eugenia Viktorovna*  
*Elkhova Svetlana Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.  
*Koviazin Alexei Konstantinovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>.  
*Kolupaev Nikita Sergeevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>.  
*Isimbaeva Asel Amangeldyevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8305-2268>.  
*Kramynin Leonid Aleksandrovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.  
*Semiglazova Tatiana Yurievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.





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

## Результаты оценки эффективности персонализированной реабилитации больных раком предстательной железы

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>4</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург  
<sup>5</sup>ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России, Санкт-Петербург  
<sup>6</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

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

## Assessment Results of Personalized Rehabilitation Efficacy in Prostate Cancer Patients

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>4</sup>S.M. Kirov Medical Military Academy, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>5</sup>Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, St. Petersburg, the Russian Federation  
<sup>6</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Цель.** Провести комплексный анализ эффективности программ реабилитации у больных раком предстательной железы, основанных на принципе персонализации.

**Материалы и методы:** Проведено комбинированное когортное контролируемое клиническое исследование с включением 140 первично операбельных больных раком предстательной железы (РПЖ), которым была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Пациенты были распределены в две группы без использования рандомизации: в одной из групп реабилитационные мероприятия проводили по стандартным методикам (контрольная группа), в другой — программы реабилитации включали в себя технологии, подобранные на основе проведенного наукометрического анализа (основная группа). Комплексный анализ эффективности проводился с определением показателей и детерминант эффективности, а также факторного анализа и сравнительного анализа альтернативных стратегий выбора.

**Результаты.** Концепция персонализированной реабилитации больных раком предстательной железы, основанная на стратегии поиска доказательств по использованию реабилитационных технологий у пациентов, повышает общую эффективность применения технологий (на 14 % по сравнению со стандартными программами), увеличивает долю высокоэффективного применения реабилитационных программ (на 17 %).

Базовыми детерминантами, влияющими на формирование лечебного эффекта после применения реабилитационных программ, составленных с учетом рекомендованных РТ, являются анамнестические (возраст, стадия заболевания

**Aim.** To conduct a comprehensive analysis of the effectiveness of personalized rehabilitation programs in patients with prostate cancer.

**Materials and Methods.** A combined cohort controlled clinical trial was conducted with the inclusion of 140 primary operable patients with prostate cancer (PC) who underwent laparoscopic radical prostatectomy. Patients were divided into two groups without randomization: one group received rehabilitation based on standard methods (control group), while the other received rehabilitation programs that incorporated technologies selected through a scientometric analysis (intervention group). The comprehensive analysis of effectiveness included the determination of indicators and determinants of effectiveness, as well as factor analysis and comparative analysis of alternative selection strategies.

**Results.** The concept of personalized rehabilitation for prostate cancer patients, incorporating evidence-based strategies in the use of rehabilitation technologies, improved the overall effectiveness of technology application (by 14 % compared to standard programs) and increased the proportion of highly effective rehabilitation program implementation (by 17 %).

The key determinants influencing the therapeutic effect after the rehabilitation programs, tailored to recommended technologies, were found to be the patient's anamnestic (age, disease stage) and anthropometric (BMI) parameters. On the other hand, therapeutic effects were achieved through the correction of urodynamic and clinical parameters, as well as the

ния) и антропометрические (ИМТ) параметры. В то время как лечебные эффекты при применении персонализированных программ реабилитации реализуются путем коррекции уродинамических и клинических параметров, а также повышения толерантности к физическим нагрузкам и физической активности.

**Выводы.** Персонализированная реабилитация больных РПЖ, как система оценки анамнестических, антропометрических, клинических, функциональных, психофизиологических параметров пациента, позволяет определять детерминанты эффективности применения реабилитационных программ.

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

**Для цитирования:** Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., Пономаренко Г.Н., Клюге В.А., Фролов О.Н., Кудряшова Т.И., Донских Р.В., Семиглазов В.В., Носов А.К., Беляев А.М. Результаты оценки эффективности персонализированной реабилитации больных раком предстательной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(4):732–738. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-732-738

improvement of physical tolerance and increasing activity level when applying personalized rehabilitation programs.

**Conclusion.** Personalized rehabilitation for patients with PC, which involves the assessment of anamnestic, anthropometric, clinical, functional, and psychophysiological parameters, allows for the identification of determinants of the effectiveness of rehabilitation programs.

**Keywords:** prostate cancer; determinants of efficiency; personalized rehabilitation

**For citation:** Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, Kondrateva KO, Ponomarenko GN, Kluge VA, Frolov ON, Kudryashova TI, Donskich RV, Semiglazov VV, Nosov AK, Beliaev AM. Assessment results of personalized rehabilitation efficacy in prostate cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):00–00. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-732-738

## Введение

Рак предстательной железы на протяжении длительного времени является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. Совершенствование современных методов диагностики и лечения позволило за последние 20 лет увеличить показатели 10-летней выживаемости в 3,4 раза с 25 % до 84 %. Наиболее распространенным вмешательством при локализованном раке предстательной железы является радикальная простатэктомия, которая в различных своих модификациях продолжает демонстрировать свою высокую эффективность в долгосрочной борьбе с данным заболеванием. Учитывая тот факт, что показатели выживаемости продолжают расти, а пациенты продолжают активно жить на протяжении многих лет, все более актуальными становятся вопросы качества жизни, физической, психологической и социальной реабилитации пациентов и членов их семей [1, 2].

В настоящее время в международных и отечественных базах данных представлены сотни исследований, посвященных применению различных факторов физической и реабилитационной медицины у больных раком предстательной железы. Ряд работ носят противоречивый характер ввиду трудности проведения сравнительных исследований эффективности реабилитации. Некоторые применяемые факторы имеют низкий уровень убедительности доказательств. Кроме того, индивидуальные особенности пациентов, такие как возраст, характер и выраженность нарушений, вовлеченность партнеров играют важную роль для клинических результатов реабилитации [3].

Применение технологий максимальной эффективности в реабилитации онкологических пациентов обеспечивается за счет принципа

персонализации методов физической и реабилитационной медицины. Анализ результатов реабилитации позволяет выявить факторы — детерминанты эффективности, которые ложатся в основу данной концепции [4, 5, 6, 7, 8, 9].

## Материалы и методы

Проведено комбинированное когортное контролируемое клиническое исследование на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исследование согласовано локальным этическим комитетом (заседание № 10 от 12.05.2017, выписка № 4/69 от 19.05.2017). На первом этапе был выполнен комплексный наукометрический анализ клинических исследований, посвященных применению технологий физической и реабилитационной медицины у больных РПЖ, который состоял из 3 компонентов: количественного, качественного и структурного. Отобраны методики с высоким уровнем убедительности доказательств.

При проведении количественного наукометрического анализа в российских и иностранных базах данных было изучено более 1000 исследований, посвященных применению факторов физической и реабилитационной медицины у больных РПЖ на различных этапах лечения, из которых выбрано 131. Обозначена роль различных физических факторов в реабилитационных мероприятиях, рекомендованный доказательный профиль технологий физической и реабилитационной медицины (ФРМ) на основе уровня убедительности и класса рекомендаций [10].

На основании систематического обзора литературы был разработан дизайн комбинированного когортного контролируемого клинического исследования [11]. В исследование было включено 140 больных РПЖ в возрасте от 46 до 77 лет (медиана 62,8 лет) с гистологически подтвержденным диагнозом первично операбельного рака предстательной железы, которым была выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия. Также критерием включения в исследование являлось отсутствие верифицированной значимой сопутствующей кардиологической и неврологической патологии. Описан сравнительный анализ двух альтернативных стратегий выбора реабилитационных программ: с учетом рекомендованных технологий физической и реабилитационной медицины (персонализированный подход) и без учета (стандартный подход реабилитации). В основную группу, численностью 70 человек, вошли пациенты, получающие реабилитацию в рамках биопсихо-

социального подхода. В группу контроля, аналогичной по численности, вошли пациенты, получающие реабилитацию по стандартной методике. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты в группах были оценены в соответствии с TNM-классификацией, морфологической классификацией по шкале Глисона, гистологической прогностической классификацией РПЖ международной ассоциации уропатологов (ISUP), проведению неoadъювантной антиандрогенной терапии [12]. Пациенты, включенные в исследование, не отличались по основным характеристикам.

В основе выбора методов оценки результатов был заложен биопсихосоциальный подход. Каждый из уровней функционирования был оценен соответствующими методиками [11]. Оценка показателей осуществлялась до и после полученного лечения, а также после реабилитации, которая в основной группе проводилась с учетом рекомендованных технологий, в группе контроля — по стандартным программам реабилитации, а также через 1 год. На завершающем этапе оценивалась эффективность программ реабилитации больных РПЖ и анализировались результаты применения персонализированного подхода в реабилитации пациентов данного профиля при помощи комплексного факторного анализа, сравнительного анализа альтернативных стратегий выбора.

Оценка эффективности реабилитационных программ, а также программ реабилитации, построенных по принципу персонализации, у больных РПЖ проводилась в несколько этапов, описанных ранее [11].

Анализ коэффициента эффективности рассчитывался на основании суммы баллов при оценке динамики основных клинико-функциональных показателей всех больных. Выделялись следующие категории: высокая, умеренная и низкая эффективность. Каждый клинико-функциональный

параметр равнялся одному баллу, коэффициент рассчитывался отношением суммы баллов к количеству учитываемых параметров.

Достоверность различий при распределении пациентов в группах по категориям эффективности устанавливали с помощью многопольных сопряженных таблиц и критерия Пирсона  $\chi^2$  (число степеней свободы равно 2, значение критерия  $\chi^2$  составляло 6,241, критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0,05$  составляет 5,991, связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости  $p < 0,05$ , уровень значимости  $p = 0,045$ ).

Анализ корреляций между параметрами-откликами, за которые были взяты показатели, характеризующие оценку симптомов нижних мочевых путей и их влияния на качество жизни пациента (IPSS-QoI), и всеми оцениваемыми показателями — потенциальными детерминантами эффективности оценивался при помощи линейного канонического корреляционного анализа [13].

Для оценки эффективности реабилитационных программ проводили сравнительный анализ альтернативных стратегий выбора программ реабилитации больных РПЖ в группах путем построения дерева решений.

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

**Таблица 1. Характеристика пациентов**

Критерии	Общее число пациентов (n = 140)				
	Основная группа (n = 70)		Группа контроля (n = 70)		
	n	%	n	%	
T	T1b	1	1,4	1	1,4
	T1c	5	7,1	5	7,1
	T2a	12	17,2	10	14,3
	T2b	13	18,6	16	22,9
	T2c	26	37,2	25	35,8
	T3a	2	2,8	2	2,8
	T3b	10	14,3	10	14,3
	T4	1	1,4	1	1,4
N	N0	65	92,9	65	92,9
	N1	5	7,1	5	7,1
Сумма баллов по Глисону	2-6	14	20	15	21,4
	7 (3 + 4)	19	27,1	23	32,9
	7 (4 + 3)	23	32,9	19	27,1
	8	13	18,6	10	14,3
	9-10	1	1,4	3	4,3
Группа ISUP	1	14	20	15	21,4
	2	19	27,1	23	32,9
	3	23	32,9	19	27,1
	4	13	18,6	10	14,3
	5	1	1,4	3	4,3
Неoadъювантная антиандрогенная терапия	+	10	14,3	12	17,1
	-	60	85,7	58	82,9

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 10.0. Сравнение данных по категориям эффективности в группах пациентов проводили с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона.

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

Оценку бессобытийной выживаемости планируется провести за 1-летний период наблюдения с использованием коэффициента Каплан-Мейера и t-критерия Вилкоксона. В качестве цензурируемых событий признаны любые события, относящиеся к категориям прогрессирования основного заболевания, обострения хронических заболеваний, онкологического заболевания и смерти.

### Результаты

Оценка эффективности реабилитационных программ, а также программ реабилитации, построенных по принципу персонализации, у больных РПЖ проводилась в несколько этапов, описание которых представлено в разделе «Материалы и методы».

В результате первого этапа оценки коэффициента эффективности было доказано, что применение программ реабилитации с учетом рекомендованных технологий показало более высокую эффективность по сравнению со стандартными программами реабилитаций (табл. 2).

В результате второго этапа были определены группы параметров с сильной корреляционной связью — возраст ( $r = 0,86$ ), стадия заболевания ( $r = 0,82$ ), ИМТ ( $r = 0,77$ ), степень недержания мочи ( $r = 0,73$ ), умеренной корреляционной связью — максимальная скорость потока ( $r = 0,69$ ), индекс контрактильности ( $r = 0,61$ ), индекс инфравезикальной обструкции ( $r = 0,64$ ), показа-

телями шкалы деятельности COMP ( $r = 0,69$ ) и теста с 6-минутной ( $r = 0,65$ ). Оставшиеся изучаемые параметры либо не имели достоверно доказанной корреляционной связи, либо она имела слабую силу ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, сильная корреляционная связь отмечалась между параметрами-откликами и группой анамнестических и антропометрических показателей ( $r = 0,83$ ), с клиническими ( $r = 0,67$ ), уродинамическими параметрами ( $r = 0,64$ ) и параметрами толерантности к физической нагрузке и физической активности ( $r = 0,65$ ) была установлена умеренная корреляционная связь. Слабая корреляционная связь отмечалась с группами психофизиологических параметров ( $r = 0,36$ ) и параметрами эректильной дисфункции ( $r = 0,48$ ) (рис. 1).



Рис. 1. Корреляции групп детерминант эффективности реабилитационных программ у больных РПЖ (\* —  $p < 0,05$ ).

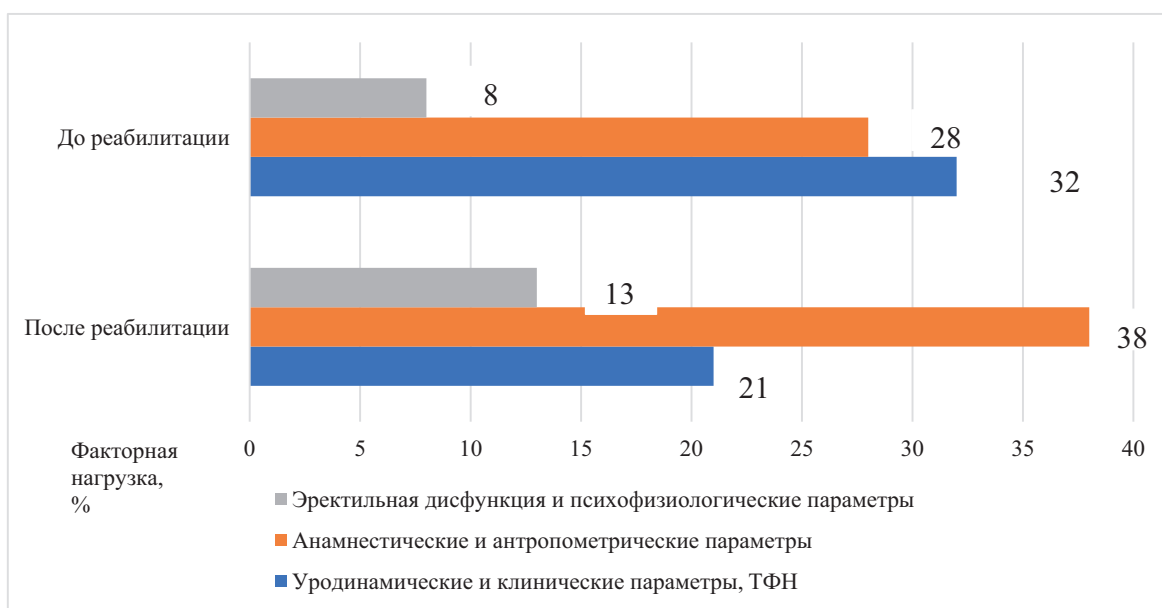


Рис. 2. Результаты факторного анализа структуры признаков, влияющих на эффективность реабилитации больных РПЖ до и после проведения реабилитации



**Таблица 2. Эффективность программ реабилитации у больных РПЖ ( $p < 0,05$ )**

Категории эффективности	Высокая эффективность	Умеренная эффективность	Низкая эффективность
Основная группа (n = 70)	26 (37 %)	29 (41 %)	15 (22 %)
Группа контроля (n = 70)	14 (20 %)	31 (44 %)	25 (36 %)

**Таблица 3. Интегральные значения показателей эффективности/безопасности программ реабилитации больных РПЖ**

Группа	Категория эффективности	Вероятность исхода, %	Коэффициент плановой эффективности, баллы	Накопительное значение эффективности, баллы	Интегральная клиническая эффективность, баллы
Основная (n = 70)	Высокая	37	2,5	0,925	1,416
	Удовлетворительная	41	1,5	0,381	
	Низкая	22	0,5	0,110	
Контроля (n = 70)	Высокая	20	2,5	0,500	1,340
	Удовлетворительная	44	1,5	0,660	
	Низкая	36	0,5	0,180	

Анализ динамики факторных моделей также подтверждает доли групп детерминант эффективности в общей дисперсии, влияющих на параметры-отклики. Так до проведения реабилитации доля уродинамических, клинических параметров и параметров толерантности к физической нагрузке и физической активности составляла 32 %, а после проведения реабилитации — 21 %. Тогда как доля анамнестических и антропометрических параметров выросла с 28 % до 38 % (рис. 2). Это связано с тем, что лечебные эффекты при применении персонализированных программ реабилитации реализуются путем коррекции уродинамических и клинических параметров, а также повышения толерантности к физическим нагрузкам и физической активности.

На четвертом этапе оценки эффективности реабилитационных программ проводили сравнительный анализ альтернативных стратегий выбора программ реабилитации больных РПЖ в группах путем построения дерева решений. Первая стратегия включала проведение лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом рекомендованных технологий, вторая — без учета, по стандартным методикам. Были рассчитаны интегральные показатели эффективности/безопасности лечения методом весовых значений. Так в основной группе, когда реабилитационные мероприятия имели высокую эффективность, данный показатель соответствовал 0,925 баллам, тогда как в группе контроля — 0,500 балла, при средней эффективности в основной группе — 0,381 балла, в группе контроля — 0,660 балла, в случаях низкой эффективности в основной группе — 0,110 балла, в группе контроля — 0,180 балла.

Таким образом, интегральный показатель клинической эффективности реабилитации в

группе больных РПЖ, получавших реабилитацию с учетом рекомендованных РТ, составил 1,416 балла, в группе, получавших реабилитацию по стандартным программам — 1,340 балла ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

### Обсуждение

В мире вопросами онкорекреации занимаются более 60 лет. Первые шаги по организации в России онкологической реабилитации относятся к концу 70-х гг. 20 века, когда в 1979 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было создано отделение реабилитации онкологических пациентов. Однако лишь в последние два десятилетия данное направление получило принципиально новый стимул к развитию. Это связано с появляющимися в клинических исследованиях все новыми данными, подтверждающими эффективность физических методов реабилитации в повышении качества жизни больных раком предстательной железы.

На протяжении длительного времени в вопросе реабилитации пациентов после перенесенной простатэктомии основным был биомедицинский подход, который сводился к восстановлению эректильной функции и коррекции инконтиненции. Данный подход не соответствовал современным достижениям диагностики и лечения больных РПЖ, т. к. этого было недостаточно для поддержания качества жизни у пациентов данной категории. Включение в программы реабилитации психосоциальной интервенции объективно позволило достигать лучших показателей социального и ролевого функционирования [14, 15].

Результаты реабилитации оцениваются комплексно по степени коррекции нарушенных функций, однако, чаще всего, достаточно слож-

но определить, какой из компонентов, несущих реабилитационный эффект, является доминирующим. Определение детерминант эффективности у больных РПЖ, как фактора прогноза и управления результатом использования реабилитационных технологий, позволяет сделать подход к реабилитации более персонализированным. Выявление таких предикторов высокоэффективного применения факторов физической и реабилитационной медицины как возраст, стадия заболевания, ИМТ позволяет сформировать концепцию персонализированной реабилитации больных РПЖ в рамках биопсихосоциального подхода [10].

Эффективность персонализированной реабилитации в рамках биопсихосоциального подхода доказана у больных ранним раком молочной железы. Так пациенты, получавшие реабилитационные мероприятия в рамках биопсихосоциального подхода, в менопаузе показывали снижение медианы БСВ до 10,3 мес.; у подгруппы больных вне менопаузы средние значения БСВ составляли 15,6 мес.

В контрольной группе больных, получавших реабилитацию по назначению врача, наблюдается значительное снижение медианы БСВ до 5,8 мес. среди пациентов в менопаузе. Пациенты контрольной группы вне менопаузы показывают среднюю медиану БСВ = 10,9 мес. [16].

### Заключение

Концепция персонализированной реабилитации больных РПЖ, основанная на стратегии поиска доказательств по использованию реабилитационных технологий у пациентов, формирует индивидуальную модель каждого пациента, повышает общую эффективность применения реабилитационных технологий на 14 %, увеличивает долю высокоэффективного применения реабилитационных программ на 17 %, меняя саму структуру эффективности реабилитации.

Базовыми детерминантами, влияющими на формирование лечебного эффекта после применения реабилитационных программ, составленных с учетом рекомендованных РТ, являются анамнестические (возраст, стадия заболевания) и антропометрические (ИМТ) параметры. В то время как лечебные эффекты при применении персонализированных программ реабилитации реализуются путем коррекции уродинамических и клинических параметров, а также повышения толерантности к физическим нагрузкам и физической активности.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Участие авторов

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

Клюге В.А., Фролов О.Н. — сбор материала; Кондратьева К.О., Кудряшова Т.И. — статистическая обработка;

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

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

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. WHO; 2020 [accessed 2020 Dec 11]. Available from: who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death.
3. Matthew A, Lutzky-Cohen N, Jamnicky L, et al. The prostate cancer rehabilitation clinic: a biopsychosocial clinic for sexual dysfunction after radical prostatectomy. Curr Oncol. 2018;25(6):393–402. doi:10.3747/co.25.4111.
4. Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. Cleve Clin J Med. 2011;78:321–31. doi:10.3949/ccjm.78a.10104.
5. Physical and rehabilitation medicine: national leadership. Ponomorenko GN, ed. M: GEOTAR-Media; 2016;688.
6. Semiglazova TYu, Klyuge VA, Kasparov BS, et al. International rehabilitation model for oncological patients. Medical Council. 2018;(10):108–16. doi:10.21518/2079-701x-2018-10-108-116.
7. Katz A. Quality of life for men with prostate cancer. Cancer Nurs. 2007;30:302–8. doi:10.1097/01.NCC.0000281726.87490.f2.
8. Aboyan IA, Orlov YuN, Pokus SM, et al. Optimization of functional results of radical prostatectomy. Rehabilitation programs for patients. Experimental & Clinical Urology. 2018;(3):20–26.
9. Pavlov VN, Zagitov AR, Kazikhinurov AA, et al. Rehabilitation of patients after radical prostatectomy. Cancer Urology. 2009;(1):53–55.
10. Kasparov BS, Semiglazova TYu, Kovlen DV, et al. Physical rehabilitation methods in patients with prostate cancer: a scientometric analysis of evidence-based studies. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2020;9(6):18–26. doi:10.17116/onkolog2020906118.
11. Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TYu, et al. Study on the effectiveness of personalised rehabilitation of patients with operable prostate cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(3):422–428. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428.

12. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Prostate cancer», 2021.
13. Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res.* 1995;39(3):315–25. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-0.
14. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol.* 2008;15(1):3866–71.
15. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3916–22. doi:10.1200/JCO.2008.18.6486.
16. Kluge VA, Semiglazova TYu, Krivorotko PV, et al. Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer. *Medical Council.* 2020;(9):196–204.

Поступила в редакцию 02.04.2023  
 Прошла рецензирование 16.04.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

*\*Каспаров Борис Сергеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>. [boriankasparov@mail.ru](mailto:boriankasparov@mail.ru).  
*Ковлен Денис Викторович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>.  
*Семиглазова Татьяна Юрьевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.  
*Кондратьева Кристина Орхановна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>.  
*Пономаренко Геннадий Николаевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>.  
*Клюге Валерия Алексеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-8750>.  
*Фролов Олег Николаевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7547-9891>.  
*Кудряшова Татьяна Ивановна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>.  
*Донских Роман Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.  
*Семиглазов Владислав Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.  
*Носов Александр Константинович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.  
*Беляев Алексей Михайлович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.

*\*Kasparov Boris Sergeevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-2085>. [boriankasparov@mail.ru](mailto:boriankasparov@mail.ru).  
*Kovlen Denis Viktorovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-9713>.  
*Semiglazova Tatyana Yurievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.  
*Kondrateva Kristina Orkhanovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-1703>.  
*Ponomarenko Gennadiy Nikolaevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7853-4473>.  
*Klyuge Valeriya Alexeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8378-8750>.  
*Frolov Oleg Nikolaevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7547-9891>.  
*Kudryashova Tatyana Ivanovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>.  
*Donskikh Roman Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.  
*Semiglazov Vladislav Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>.  
*Nosov Alexander Konstantinovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.  
*Belyaev Alexey Mikhailovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.



*Н.А. Стогова*

## Латентная туберкулёзная инфекция у больных с онкологической патологией по данным кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж

*N.A. Stogova*

### Latent Tuberculosis Infection in Patients with Oncological Pathology Based on Skin Test with Recombinant Tuberculosis Allergen

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, the Russian Federation

**Введение.** Возникновение туберкулёза у лиц из групп высокого онкологического риска и активное выявление заболевания остаётся актуальной проблемой здравоохранения. У больных с онкологическими заболеваниями снижение иммунитета и иммуносупрессивная терапия могут привести к прогрессированию латентной туберкулёзной инфекции.

**Цель.** Выявление наличия латентной туберкулёзной инфекции у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации с помощью кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным.

**Методы исследования.** По архивным историям болезни изучены данные иммунологического обследования пациентов с помощью пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным на наличие латентной туберкулёзной инфекции у 132 больных с верифицированным диагнозом злокачественной опухоли различных локализаций, поступивших в Воронежский областной противотуберкулёзный диспансер в течение 2011–2022 гг. для исключения наличия активного туберкулёза органов дыхания. Среди них было 100 (75,76 %) мужчин и 32 (24,24 %) женщины в возрасте от 44 до 86 лет. Наличие латентной туберкулёзной инфекции у пациентов подтверждалось положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным.

**Результаты.** Установлено, что пациенты с онкологическими заболеваниями в 37,1 % случаев имеют латентную туберкулёзную инфекцию и, следовательно, повышенный риск прогрессирования туберкулёза. При наличии у больных остаточных неактивных туберкулёзных изменений в различных органах латентная туберкулёзная инфекция наблюдается чаще, чем при их отсутствии — 53,8 % против 30,1 % ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** При выявлении и подготовке к лечению больных с онкологическими заболеваниями целесообразным является обследование их на латентный туберкулёз с помощью кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным с последующим решением вопроса о необходимости профилактической терапии и наблюдения.

**Ключевые слова:** латентная туберкулёзная инфекция; злокачественные новообразования; проба с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным

**Для цитирования:** Стогова Н.А. Латентная туберкулёзная инфекция у больных с онкологической патологией по данным кожной пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным. Вопросы онкологии. 2023;69(4):739–744. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-739-744

**Introduction.** The emergence of tuberculosis in individuals from high-risk groups and the active detection of the disease remains a pertinent issue in healthcare. Patients with cancer may experience decreased immunity and immunosuppressive therapy, which can lead to the progression of latent tuberculosis infection (LTBI).

**Aim.** To identify the presence of LTBI in patients with malignant neoplasms of various localization using the recombinant tuberculosis allergen skin test (Diaskintest®).

**Materials and methods.** The study examined immunological test data using the Diaskintest® test from medical records of 132 patients with verified diagnoses of malignant tumors of various localizations admitted to the Voronezh Regional TB Dispensary from 2011 to 2022 for the exclusion of active tuberculosis in the respiratory system. Among them, there were 100 (75.76 %) males and 32 (24.24 %) females aged between 44 and 86 years. The presence of LTBI in patients was confirmed by a positive reaction to the Diaskintest®.

**Results.** It was found that 37.1 % of patients with oncological diseases had LTBI, indicating an increased risk of tuberculosis progression. The presence of residual inactive tuberculous changes in various organs was associated with a higher occurrence of LTBI - 53.8 % compared to 30.1 % in their absence ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** When detecting and preparing for the treatment of cancer patients, it is advisable to screen them for latent tuberculosis using the Diaskintest®, followed by determining the need for preventive treatment and observation.

**Keywords:** latent tuberculosis infection; malignant neoplasms; Diaskintest®

**For citation:** Stogova NA. Latent tuberculosis infection in patients with oncological pathology based on skin test with recombinant tuberculosis allergen. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):739–744. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-739-744



## Введение

Развитие туберкулёза у лиц из групп высокого риска и активное выявление заболевания остаётся актуальной проблемой здравоохранения [1, 2]. Известно, что пациенты с онкологическими заболеваниями относятся к категории лиц с высоким риском развития туберкулёза [3]. Снижение иммунитета, дисфункция Т-лимфоцитов у больных злокачественными опухолями и иммуносупрессивное воздействие противоопухолевой терапии могут способствовать возникновению у них туберкулёза [4, 5]. Установлено, что наиболее частыми факторами развития туберкулёза у онкологических больных являются проживание в регионах с высокой заболеваемостью туберкулёзом, мужской пол, возраст старше 70 лет и локализация рака в лёгких [6]. Однако исследования показали, что пациенты с другими видами рака, включая рак пищевода, поджелудочной железы, головы и шеи, плазмноклеточная миелома и злокачественные заболевания крови также имеют высокий риск развития туберкулёза [3].

Туберкулёз у больных с онкологической патологией может проявляться в активной и в латентной формах. Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) — это один из вариантов «бессимптомного туберкулёза», когда при положительных результатах туберкулинового теста и продукции ИФН- $\gamma$  (IGRA) на специфические для *M. tuberculosis* антигены отсутствуют клинические, бактериологические и рентгенологические проявления активности заболевания [7]. Однако при снижении иммунитета у инфицированного организма эта бессимптомная инфекция может начать прогрессировать и перейти в активный туберкулёз.

Известно, что больные раком различных локализаций относятся к группе высокого риска прогрессирования ЛТИ и трансформации её в активную форму туберкулёза [7]. Установлено, что у пациентов с впервые диагностированной бронхогенной карциномой достаточно часто выявляется сопутствующий латентный туберкулёз [8]. ЛТИ у больных с онкологической патологией может иметь место как при наличии рентгенологически определяемых неактивных туберкулёзных изменений в лёгких, лимфатических узлах или других органах, так и при их отсутствии [9]. Наличие у больных с онкологическими заболеваниями рентгенологически определяемых остаточных неактивных изменений после перенесенного ранее туберкулёза в виде фиброза и кальцинированных очагов повышает риск его реактивации [10]. Молекулярно-генетические исследования показали наличие L-форм микобактерий туберкулёза (МБТ) в

клетках ткани раковой опухоли лёгких [11], что может на фоне терапии рака привести к реверсии L-форм в типичные МБТ и реактивации туберкулёзного процесса. Кроме того, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) было установлено присутствие ДНК МБТ в ядрах опухолевых клеток у 40,9 % пациентов с аденокарциномой [12]. В литературе имеется сообщение о выявлении мелких туберкулёзных гранулём рядом с плоскоклеточным раком в лёгком и культуры микобактерий туберкулёза (МБТ) в медиастинальных лимфатических узлах у оперированной по поводу рака лёгкого пациентки с положительным квантифероновым тестом [9]. Это подтверждает целесообразность проведения скрининга и лечения ЛТИ у больных с онкологической патологией [13]. Во многих странах для диагностики ЛТИ используется проба Манту [14], но современным «золотым стандартом» являются тесты на освобождение интерферона- $\gamma$  [15]. Так путём анализа теста высвобождения гамма-интерферона ЛТИ была обнаружена в Японии у 120 (15,1 %) из 795 больных раком лёгких [16], в Египте — у 16 (25,0 %) из 64 [8], на Тайване — у 96 (28,2 %) из 340 больных с впервые диагностированным раком лёгких [9]. В России для выявления ЛТИ и активного туберкулёза используется проба с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (АТР), которая известна ещё как Диаскинтест® [17, 18]. В современной литературе недостаточно данных об использовании этой пробы для диагностики ЛТИ среди взрослых пациентов с онкологической патологией.

Цель исследования — выявление наличия ЛТИ у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации с помощью кожной пробы с АТР.

## Материал и методы

Дизайн исследования — ретроспективное когортное. Проведен анализ данных архивных историй болезни, взятых методом простой случайной выборки. По историям болезни изучены данные иммунологического обследования пациентов с помощью кожной пробы с АТР на наличие ЛТИ у 132 больных злокачественными новообразованиями различных локализаций, поступивших в диагностические отделения Воронежского областного противотуберкулёзного диспансера имени Н.С. Похвисневой для исключения наличия активного туберкулёза органов дыхания в течение 2011–2022 гг. Среди них было 100 (75,76 %) мужчин и 32 (24,24 %) женщины в возрасте от 44 до 86 лет (средний возраст составил  $64,04 \pm 0,85$  лет, Med. 63,50; ДИ 62,35–65,72). В исследование были включены больные только с верифицированным диагнозом злокачественной опухоли с помощью гистологических и цитологических методов исследования патологического материала. Были исключены больные с наличием ВИЧ-инфекции. Для оценки влияния остаточных неактивных изменений после перенесенного ранее туберкулёза на частоту и выражен-

ность реакции на АТР были выделены 2 группы больных: в 1-й группе при рентгенологическом и УЗИ-исследовании органов грудной и брюшной полостей не было выявлено активных или неактивных туберкулёзных изменений, во 2-й группе рак лёгких и опухоли других локализаций с метастазами в органы дыхания сочетались с неактивными туберкулёзными изменениями. В 1-й группе было 93 больных в возрасте от 44 до 86 лет, средний возраст составил  $62,51 \pm 1,03$  года, Med. 63,0; ДИ 60,46–64,55. Мужчин было 70 (75,27 %), женщин — 23 (24,73 %). Во 2-й группе было 39 больных, у которых при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки были выявлены остаточные посттуберкулёзные изменения в виде кальцинированных очагов в лёгких — у 31 больного, кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов — у 2, одновременно определялись кальцинаты в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах — у 5 и при УЗИ органов брюшной полости были выявлены кальцинаты в печени и селезёнке у 1 больного. У 30 (76,92 %) больных посттуберкулёзные изменения сформировались в результате спонтанно излеченного туберкулёза, 9 (23,08 %) — ранее состояли на туберкулёжном учёте и получали лечение. Среди них было 30 (76,92 %) мужчин и 9 (23,08 %) женщин в возрасте от 53 до 83 лет, средний возраст составил  $67,69 \pm 1,37$  лет; ДИ 64,93–70,46.

В 1-й группе рак лёгких диагностирован у 60 (64,52 %; ДИ 54,40–73,49) из 93 больных, в т. ч. центральный рак — у 52 (86,67 %) и периферический — у 8 (13,33 %). Опухоли других органов с метастазами в лёгкие, плевру, внутригрудные лимфатические узлы были установлены у 27 (29,03 %; ДИ 20,78–38,94) из 93 больных, в т. ч. рак молочной железы — у 6, почки — у 4, кишечника — у 4, тела матки — у 3, желудка — у 3, гортани — у 1, предстательной железы — у 1, яичника — у 1, мочевого пузыря — у 1, языка — у 1, меланомы кожи — у 1 и остеосаркома костей малого таза — у 1 больного. Метастатический процесс в плевру и лёгкие без установленной локализации первичной опухоли был отмечен у 6 (6,45 %; ДИ 2,99–13,37) из 93 больных.

Во 2-й группе рак лёгких диагностирован у 28 (71,79 %; ДИ 56,22–83,45) из 39 больных, в т. ч. центральный рак — у 23 (82,14 %) и периферический — у 5 (17,86 %). Опухоли других органов с метастазами в лёгкие, плевру, внутригрудные лимфатические узлы были установлены у 10 (25,64 %; ДИ 14,57–41,08) из 39 больных, в т. ч. рак молочной железы — у 2, предстательной железы — у 2, желудка — у 2, почки — у 1, яичника — у 1, пищевода — у 1, гортани — у 1 больного. Метастатический процесс в плевру и лёгкие без установленной локализации первичной опухоли был отмечен у 1 (2,56 %; ДИ 0,45–13,17) из 39 больных.

В 1-й группе диагноз злокачественного опухолевого процесса различных локализаций был верифицирован в предыдущие годы при гистологическом исследовании биопсийного и операционного материала в онкологическом диспансере у 18 (19,35 %; ДИ 12,60–28,53) из 93 больных. В противотуберкулёжном диспансере диагноз опухоли был верифицирован при гистологическом исследовании материала биопсии: плевры — у 24 (25,81 %; ДИ 18,0–35,54%), опухоли бронха при бронхоскопии — у 27 (29,03 %; ДИ 20,78–38,94), стенки кишки — у 2 (2,15 %; ДИ 0,59–7,50), периферического лимфатического узла — у 1 (1,07 %; ДИ 0,19–5,85) больного. При цитологическом исследовании: мокроты — у 7 (7,53 %; ДИ 3,7–14,73), плеврального экссудата — у 5 (5,38 %; ДИ 2,32–11,98) и материала щёточной биопсии слизистой бронха — у 9 (9,68 %; ДИ 5,18–17,38) из 93 больных.

Во 2 группе диагноз опухоли был верифицирован ранее в онкологическом диспансере у 8 (20,51 %; ДИ 10,78–35,53) из 39 больных. В противотуберкулёжном дис-

пансере он был верифицирован при гистологическом исследовании материала биопсии: плевры — у 3 (7,70 %; ДИ 2,65–20,32), опухоли бронха при бронхоскопии — у 23 (58,97 %; ДИ 43,41–72,92), слизистой желудка при фиброгастроскопии — у 1 (2,56 %; ДИ 0,45–13,17), периферического лимфатического узла — у 1 (2,56 %; ДИ 0,45–13,17) и при цитологическом исследовании материала щёточной биопсии слизистой бронха — у 3 (7,70 %; ДИ 2,65–20,32) из 39 больных.

Пробы с АТР производились в течение первых 5 дней от поступления больных в стационар, оценивались через 72 часа согласно инструкции к препарату. Всем пациентам было проведено стандартное клинично-рентгенологическое и микробиологическое обследование, по показаниям использовались УЗИ грудной клетки, почек и органов брюшной полости, фибробронхоскопия (103), фиброгастроскопия (28), колоноскопия с биопсией (2), пункционная биопсия париетальной плевры (33), биопсия периферических лимфатических узлов (2), биопсия слизистой гортани (1).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Для сравнения различий данных в двух группах использовали критерий соответствия Пирсона  $\chi^2$ . Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Рассчитывались 95 % доверительные интервалы (ДИ).

## Результаты

Анализ показал, что среди 132 больных с онкологической патологией имели остаточные неактивные туберкулёзные изменения 39 (29,55 %; ДИ 22,43–37,82). По локализации опухоли наиболее многочисленной группой оказалась группа больных раком лёгких — 88 (66,67 %; ДИ 58,26–74,14) из 132 больных. Из них имели в анамнезе перенесенный туберкулёз или неактивные изменения после спонтанно излеченного туберкулёза — 28 (31,82 %; ДИ 23,02–42,14), среди 44 больных с другой локализацией опухоли — 11 (25,00 %; ДИ 14,57–39,44) ( $\chi^2 = 0,655$ ;  $p = 0,418$ ). Таким образом, 29,5 % лиц с онкологической патологией представляли собой группу особенно высокого риска по реактивации остаточных посттуберкулёзных изменений независимо от локализации опухоли.

Наличие ЛТИ у пациентов подтверждалось положительной реакцией на кожную пробу с АТР. Результаты оценки кожной реакции представлены в табл.

Из табл. видно, что у пациентов с онкологической патологией различной локализации положительная реакция на пробу с АТР отмечалась в 37,12 % случаев, что свидетельствовало о наличии у них ЛТИ и высокой вероятности первичного заболевания туберкулёзом или реактивации туберкулёзной инфекции в старых очагах. Причём установлено, что в группе пациентов, имеющих остаточные посттуберкулёзные изменения в различных органах, положительные реакции на пробу с АТР наблюдались значительно чаще, чем у лиц без остаточных изменений ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в этой группе

**Таблица. Результаты оценки реакции пациентов с онкологической патологией на внутрикожную пробу с препаратом АТР**

Группы больных	Реакция на внутрикожную пробу с препаратом АТР. n / % / (ДИ)								
	положительная					сомнительная (гиперемия без инфильтрации)	отрицательная	Средний размер инфильтрата в мм (без учёта отрицательных и сомнительных реакций)	Медиана
	слабо выраженная (2–4 мм)	умеренно выраженная (5–9 мм)	выраженная (10–14 мм)	гипер-ергическая (15 мм и более или везикуло-некротическая)	всего				
1-я группа n = 93	3 3,23 % (ДИ 1,11-9,07)	9 9,68 % (ДИ 5,18-17,38)	6 6,45 % (ДИ 2,99-13,37)	10* 10,75 % (ДИ 5,94-18,67)	28* 30,11 % (ДИ 21,73-40,07)	1 1,07 % (ДИ 0,19-5,85)	64* 68,82 % (ДИ 58,82-77,33)	12,54 ± 1,49 (ДИ 9,49-15,58)	10,00
2-я группа n = 39	2 5,13 % (ДИ 1,42-16,89)	4 10,26 % (ДИ 4,06-23,58)	5 12,82 % (ДИ 5,60-26,71)	10 25,64 % (ДИ 14,57-41,08)	21 53,85 % (ДИ 38,57-53,85)	2 5,13 % (ДИ 1,42-16,89)	16 41,02 % (ДИ 27,08-56,59)	13,43 ± 1,63 (ДИ 10,04-16,82)	12,00
Всего n = 132	5 3,79 % (ДИ 1,63-8,56)	13 9,85 % (ДИ 5,85-16,12)	11 8,33 % (ДИ 4,71-14,30)	20 15,15 % (ДИ 9,72-22,67)	49 37,12 % (ДИ 29,35-45,62)	3 2,27 % (ДИ 0,77-6,46)	80 60,61 % (ДИ 52,09-68,53)	12,98 ± 1,11 (ДИ 10,75-15,21)	11,00
Достоверность различия в 1 и 2 группах	$\chi^2 = 0,273$ ; p = 0,601	$\chi^2 = 0,010$ ; p = 0,919	$\chi^2 = 1,459$ ; p = 0,227	$\chi^2 = 4,738$ ; p = 0,029	$\chi^2 = 6,634$ ; p = 0,010	$\chi^2 = 2,032$ ; p = 0,154	$\chi^2 = 8,889$ ; p = 0,003	p > 0,05	

Примечание: \* — p < 0,05 между показателями 1 и 2 групп

пациентов существенно больше была доля лиц с гиперергическими реакциями на пробу с АТР, что свидетельствует о высокой степени сенсибилизации органов и тканей живыми МБТ, находящимися в старых очагах в дормантном (спящем) состоянии.

Анализ показал, что доля пациентов с ЛТИ, подтверждённой положительной реакцией на АТР, среди обследованных онкологических больных не имела существенных различий по полу и возрасту. Так положительная реакция на пробу с АТР отмечена у 40 (40,00 %; ДИ 30,94–49,80) из 100 мужчин и у 9 (28,13 %; ДИ 15,57–45,38) из 32 женщин ( $\chi^2 = 1,465$ ; p = 0,226). Среди лиц пожилого и старческого возраста (60–86 лет) положительная реакция была выявлена у 36 (40,45 %) из 89 больных, а среди лиц среднего возраста (44–59 лет) — у 13 (32,50 %) из 40 больных ( $\chi^2 = 0,340$ ; p = 0,390).

### Обсуждение

Данные литературы показали, что пациенты с наличием злокачественных новообразований относятся к группе высокого риска по заболеванию туберкулёзом и, в первую очередь, имеющие в различных органах остаточные изменения перенесенного ранее туберкулёза в виде фиброза и кальцинированных очагов. Так в Японии наличие в анамнезе перенесенного ранее туберкулёза отмечено у 45 (3,1 %) из 1450 больных раком лёгких [16]. В Корее из 20 252 больных раком лёгких 2 640 (13,0 %) имели в анамнезе туберкулез легких или рентгенологически неактивный туберкулез [19]. В нашем исследовании остаточ-

ные изменения перенесенного ранее туберкулёза определялись у 29,55 % онкологических больных, что может на фоне терапии онкологических заболеваний привести к прогрессированию туберкулёза. Это позволяет проблему выявления и профилактического лечения ЛТИ среди данной группы больных считать актуальной. В России наиболее доступным, недорогим и эффективным методом выявления ЛТИ является кожный тест с АТР [20]. В нашем исследовании с помощью данного теста ЛТИ была установлена у 37,12 % пациентов с онкологической патологией различной локализации. При этом у лиц с наличием неактивных туберкулёзных изменений она наблюдалась чаще, чем при их отсутствии — 53,8 % против 30,1 % случаев (p < 0,05). Доля больных с ЛТИ не зависела от пола и возраста больных в пределах исследуемой возрастной группы (p > 0,05). Таким образом, данное исследование подтверждает мнение зарубежных учёных о том, что пациентам с онкологической патологией перед началом противоопухолевой терапии целесообразно проводить обследование на наличие ЛТИ с последующим мониторингом для раннего выявления активного туберкулёза [6, 14].

### Заключение

Для выявления ЛТИ у онкологических больных с успехом может использоваться кожная проба с АТР с последующей консультацией и обследованием лиц с положительной реакцией в противотуберкулёзном диспансере, включающем анализы мокроты, промывных вод бронхов,



плеврального экссудата (при наличии) на МБТ методом посева, ДНК МБТ при помощи ПЦР и проведение фибробронхоскопии для исключения активного туберкулёза и, при необходимости, проведения химиопрофилактической противотуберкулезной терапии.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской финансовой поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., и др. Анализ влияния социально-бытовых факторов на риск развития туберкулеза легких. Пульмонология. 2015;25(4):465–468 [Narkevich AN, Koretskaya NM, Vinogradov KA, et al. A role of social factors for risk of pulmonary tuberculosis. Russian Pulmonology. 2015;25(4):465–8 (In Russ.)]. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-4-465-468.
2. Лапшина И.С., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(11):20–28 [Lapshina IS, Tsybikova EB, Kotlovskiy MYu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. Tuberculosis and Lung Diseases. 2022;100(11):20–8 (In Russ.)]. doi:10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28.
3. Cheon J, Kim C, Park EJ, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. J Thorac Dis. 2020;12(9):4950–4959. doi:10.21037/jtd.2020.02.50.
4. Tezera LB, Bielecka MK, Ogongo P, et al. Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- $\alpha$ . Elife. 2020;9:e52668. doi:10.7554/eLife.52668.
5. Jin C, Yang B. A case of delayed diagnostic pulmonary tuberculosis during targeted therapy in an EGFR mutant non-small cell lung cancer patient. Case Rep Oncol. 2021;14(1):659–663. doi:10.1159/000514050.
6. Nanthanangkul S, Promthet S, Suwanrungruang K, et al. Incidence of and risk factors for tuberculosis among cancer patients in endemic area: a regional cohort study. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(9):2715–2721. doi:10.31557/APJCP.2020.21.9.2715.
7. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, дормантные локусы, латентная туберкулезная инфекция. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2016;2:5–13 [Litvinov VI. «Dormant» mycobacteria, dormant loci, latent tuberculosis infection. Tuberculosis and socially significant diseases. 2016;2:5–13 (in Russ.)]. Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_42693735\\_16595590.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42693735_16595590.pdf).
8. Abdelwahab HW, Elmaria MO, Abdelghany DA, et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(3):208–213. doi:10.1177/0218492320984881.
9. Yamaguchi F, Minakata T, Miura S, et al. Heterogeneity of latent tuberculosis infection in a patient with lung cancer. J Infect Public Health. 2020;13(1):151–153. doi:10.1016/j.jiph.2019.07.009.
10. Новицкая Т.А., Ариэль Б.М., Двораковская И.В., и др. Морфологические особенности сочетания туберкулёза и рака лёгких. Архив патологии. 2021;83(2):19–24 [Novitskaya TA, Ariel BM, Dvorakovskaya IV, et al. Morphological characteristics of pulmonary tuberculosis concurrent with lung cancer. Arkhiv Patologii (Archive of Pathology). 2021;83(3):19–24 (in Russ.)]. doi:10.17116/patol20218302119.
11. Abudurehman M, Simayi R, Aimoula H, et al. Association of mycobacterium tuberculosis L-formmpb64 gene and lung cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(1):113–120. doi:10.26355/eurrev\_201901\_16755.
12. Arrieta O, Molina-Romero C, Cornejo-Granados F, et al. Clinical and pathological characteristics associated with the presence of the IS6110 Mycobacterium tuberculosis transposon in neoplastic cells from non-small cell lung cancer patients. Sci Rep. 2022;12(1):2210. doi:10.1038/s41598-022-05749-z.
13. Viatgé T, Mazières J, Zahi S, et al. Tuberculose pulmonaire sous traitement par immunothérapie type anti-PD1 [Anti-PD1 immunotherapy followed by tuberculosis infection or reactivation (French.)]. Rev Mal Respir. 2020;37(7):595–601. doi:10.1016/j.rmr.2020.06.003.
14. Gitman M, Vu J, Nguyen T, et al. Evaluation of a routine screening program with tuberculin skin testing on rates of detection of latent tuberculosis infection and prevention of active tuberculosis in patients with multiple myeloma at a Canadian cancer centre. Curr Oncol. 2020;27(3):e246–e250. doi:10.3747/co.27.5577.
15. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. radiographics. 2017;37(1):52–72. doi:10.1148/rg.2017160032.
16. Tamura A, Fukami T, Hebisawa A, et al. Recent trends in the incidence of latent tuberculosis infection in Japanese patients with lung cancer: A small retrospective study. J Infect Chemother. 2020;26(3):315–317. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.018.
17. Слогодская Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туберкулез и болезни лёгких. 2019;97(11):46–58 [Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA, et al. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(11):46–58 (in Russ.)]. doi:10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58.
18. Фелькер И.Г., Павленок И.В., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. Туберкулез и болезни лёгких. 2023;101(1):34–40 [Felker IG, Pavlenok IV, Stavitskaya NV, Kudlay DA. Latent tuberculosis infection among children and adults in the regions with high prevalence of tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2023;101(1):34–40 (in Russ.)]. doi:10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40.
19. Oh CM, Roh YH, Lim D, et al. Pulmonary tuberculosis is associated with elevated risk of lung cancer in Korea: the nationwide cohort study. J Cancer. 2020;11(7):1899–1906. doi:10.7150/jca.37022.



20. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИА-СКИНТЕСТ® и другие подходы), лечение. М.: МНПЦБТ. 2016:196 [Litvinov VI. Latent tuberculosis infection - properties of the pathogen; macroorganism reactions; epidemiology and diagnosis (IGRA-tests, DIASKINTEST® and other approaches), treatment. - MOSCOW: MNPCBT. 2016:196 (in Russ.)].
- Поступила в редакцию 14.03.2023  
Прошла рецензирование 14.06.2023  
Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторе

*Стогова Наталья Аполлоновна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9941-0485>, SPIN-код: 6864-0035, [stogova.51@mail.ru](mailto:stogova.51@mail.ru).

*Stogova Natalia Apollonovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9941-0485>, SPIN-code: 6864-0035, email: [stogova.51@mail.ru](mailto:stogova.51@mail.ru).



*Р.Э. Топузов<sup>1</sup>, О.Н. Кислицына<sup>1\*</sup>, Е.А. Ерохина<sup>1</sup>, М.А. Бобраков<sup>1</sup>,  
Э.А. Аршба<sup>1,2</sup>, Э.Э. Топузов<sup>1,2</sup>*

## Илеостомия и колостомия в профилактике и лечении послеоперационных осложнений при колоректальном раке

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>СПб ГУЗ ГКОД, Санкт-Петербург

*R.E. Topuzov<sup>1</sup>, O.N. Kislitsyna<sup>1\*</sup>, E.A. Erokhina<sup>1</sup>, M.A. Bobrakov<sup>1</sup>, E.A. Arshba<sup>1,2</sup>,  
E.E. Topuzov<sup>1,2</sup>*

## Ileostomy and Colostomy in the Prevention and Treatment of Postoperative Complications in Colorectal Cancer

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation  
<sup>2</sup>St. Petersburg State Budgetary Health Institution «City Clinical Oncological Dispensary», St Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Целью исследования являлась оценка эффективности илеостомии и колостомии как метода предупреждения и лечения послеоперационных внутрибрюшных осложнений у больных колоректальным раком.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения 224 больных, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России в период с 2014 по 2022 гг. Из данной группы мы отобрали пациентов, которым была сформирована илеостома и колостома (57 больных). 24 больным была сформирована протективная колостома, 26 — протективная илеостома и 7 пациентам — лечебная или девиационная стома.

**Результаты.** В задачу нашего исследования входила необходимость оценить насколько формирование протективной илеостомы или колостомы влияет на развитие внутрибрюшных осложнений в послеоперационном периоде при хирургическом лечении колоректального рака, а также определить эффективность формирования послеоперационных стом для предупреждения прогрессирования перитонита при развитии несостоятельности межкишечного анастомоза.

Послеоперационные внутрибрюшные осложнения отмечались при формировании как протективной колостомы, так и илеостомы, однако статистически значимых данных за зависимость развития осложнений от вида стомы не получено ( $p > 0,05$ ). Неблагоприятных исходов не было.

Лечение осложнений, возникших в послеоперационном периоде носило комплексный характер. основополагающим явилось применение наиболее эффективного метода лечения клинически выраженной несостоятельности толстокишечного анастомоза — полное отключение кишки путем формирования колостомы или илеостомы. Благодаря этим операциям, удалось купировать возникший перитонит. Также проведена оценка зависимости развития осложнений от сроков закрытия стомы, показавшая, что раннее (9–13 дней послеоперационного периода) устранение стомы при-

**Introduction.** To evaluate the efficiency of ileostomy and colostomy as a method of preventing and treating postoperative intra-abdominal complications in patients with colorectal cancer.

**Materials and Methods.** The treatment outcomes of 224 patients operated for colorectal cancer with localization in the left colon. The surgery was performed in the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov in the period from 2014 to 2022. From this group we selected patients who had an ileostomy and colostomy ( $n = 57$ ), protective colostomy ( $n = 24$ ), protective ileostomy ( $n = 26$ ), and therapeutic or deviating stoma stoma ( $n = 7$ ).

**Results.** The study aimed to assess how the formation of a protective ileostomy or colostomy affects the development of intra-abdominal complications in the postoperative period in surgical treatment of colorectal cancer, and to determine the efficiency of postoperative stoma formation for prevention of peritonitis progression in case of interintestinal anastomosis failure. Postoperative intra-abdominal complications were observed during the formation of both protective colostomy and ileostomy, however, there were no statistically significant data on the dependence of complications on the type of stoma ( $p > 0.05$ ). There were no unfavorable outcomes. The treatment of postoperative complications was complex. The most effective method of treatment of clinically significant failure of the colonic anastomosis was complete disconnection of the intestine by colostomy or ileostomy. These operations helped to control peritonitis. The dependence of complications development on the timing of stoma closure was also evaluated, showing that in the early postoperative phase (9–13 days) stoma removal leads to an increased incidence of complications associated with colonic anastomosis failure ( $p < 0.05$ ).

водит к увеличению частоты осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Илео- и колостомы имеют одинаковую эффективность как профилактики, так и лечения осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза, полноценно отключая нижележащие отделы кишечника ( $p > 0,05$ ). Выбор типа кишечной стомы должен быть в первую очередь связан с безопасностью формирования в каждом конкретном случае. Формирование девиационной стомы при развившейся несостоятельности анастомоза и ассоциированных с ней осложнений является эффективным инструментом лечения. Раннее (9–13 дней послеоперационного периода) устранение стомы приводит к увеличению частоты осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** протективная колостома; протективная илеостома; девиационная стома; колоректальный рак; несостоятельность колоректального анастомоза; тотальная мезоректумэктомия

**Для цитирования:** Топузов Р.Э., Кислицына О.Н., Ерохина Е.А., Бобраков М.А., Аршба Э.А., Топузов Э.Э. Илеостома и колостома в профилактике и лечении послеоперационных осложнений при колоректальном раке. Вопросы онкологии. 2023;69(4):745–750. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-745-750

## Введение

Колоректальный рак является одной из самых распространенных локализаций злокачественных опухолей среди населения Российской Федерации [1]. Улучшение лечения рака этой локализации остается на сегодняшний день актуальной проблемой [2].

Наиболее часто при локализации рака в левой половине ободочной и прямой кишки возникает необходимость создания низкого колоректального анастомоза. Разработка и внедрение циркулярных степлеров дало возможность формирования колоректального анастомоза даже при наданальном пересечении прямой кишки с оставлением короткой культи [3].

При этом несостоятельность межкишечного анастомоза, по данным различных авторов, достигает 10–20 % [4, 5]. Это связано с определенными техническими трудностями, а также рядом таких факторов как кишечная непроходимость, анемия, параколярный абсцесс, сопутствующие заболевания.

С целью снижения неблагоприятных исходов возникает необходимость создания превентивных (протективных) стом, что приводит к определенным неудобствам для больного. Поэтому актуальным является не только рациональный выбор между протективной илеостомой и колостомой, но и возможное снижение их количества [6].

Другой областью применения кишечных стом в хирургии колоректального рака являются так называемые девиационные стомы при несостоятельности анастомоза. Т. е. при развившейся несостоятельности анастомоза требующей по-

**Conclusion.** Ileo- and colostomies have equal efficacy in both prevention and treatment of complications associated with colonic anastomosis failure, fully disconnecting the underlying bowel ( $p > 0.05$ ). The selection of the type of intestinal stoma should be primarily related to the safety of formation in each case. Deviation stoma formation in case of anastomosis failure and associated complications is an effective treatment tool. In early postoperative period (9–13 days) stoma removal leads to an increased incidence of complications associated with colonic anastomosis failure ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** protective colostomy; protective ileostomy; deviating stoma; colorectal cancer; colorectal anastomosis failure; total mesorectumectomy

**For citation:** Topuzov RE, Kislicyna ON, Erokhina EA, Bobrakov MA, Arshba EA, Topuzov EE. Ileostomy and colostomy in the prevention and treatment of postoperative complications in colorectal cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):745–750. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-745-750

вторной операции, в некоторых случаях санация, дренирование брюшной полости и формирование стомы проксимальнее анастомоза, является оптимальной тактикой, позволяющей предотвратить распространенный перитонит с неблагоприятным исходом [7, 8, 9].

И в то же время весьма актуальным является выбор колостомы или илеостомы при возникшей клинически выраженной несостоятельности межкишечного анастомоза. Колостома меньше создает проблем в отношении ухода за ней, а также её формирование редко приводит к воспалительному процессу с раздражением кожи вокруг стомы. Также важное значение имеет разработка оптимального срока устранения стом с восстановлением непрерывности кишечника [10].

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности илеостомии и колостомии, как метода предупреждения и лечения послеоперационных внутрибрюшных осложнений у больных колоректальным раком.

## Материалы и методы

Выполнен анализ результатов лечения 224 больных, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России в период с 2014 по 2022 гг. Из данной группы мы отобрали пациентов, которым была сформирована илеостома и колостома (57 больных). У 24 больных использовалась протективная колостома, у 26 — протективная илеостома и 7 пациентам наложена лечебная или девиационная стома. Распределение больных по возрастно-половой характеристике представлено в табл. 1 и 2.

Протективная илео- или колостома формировалась при выполнении тотальной мезоректумэктомии, нарушении кишечной проходимости, параколярных абсцессах, а также

**Таблица 1. Возрастно-половая характеристика пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, с локализацией в левых отделах толстой кишки (протективная илеостома и колостома)**

Оцениваемые показатели	Протективная колостома, n=24	Протективная илеостома, n=26	p
Мужской	15 (63 %)	13 (50 %)	0,4
Женский	9 (37 %)	13 (50 %)	0,4
Возраст, M±SD (min-max), лет	65,6 ± 1 год (54–81 лет)	66,5 ± 1 год (44–85 лет)	p > 0,05

**Таблица 2. Возрастно-половая характеристика пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, с локализацией в левых отделах толстой кишки (девиационная стома)**

Оцениваемые показатели	Девиационная стома, n = 7
Мужской	5 (71 %)
Женский	2 (29 %)
Возраст, M±SD (min-max), лет	63,1 ± 1 год (58–70 лет)

**Таблица 3. Характеристика оперативных вмешательств, выполненных пациентам, оперированным по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки (протективная илеостома и колостома)**

Вид вмешательства	Протективная колостома, n = 24	Протективная Илеостома, n = 26	p
Резекция сигмовидной кишки	2	0	0,24
Передняя резекция прямой кишки	22	22	0,67
Передняя резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза	0	4	0,11
Всего	50		

**Таблица 4. Характеристика оперативных вмешательств, выполненных пациентам, оперированным по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки (девиационная стома)**

Вид вмешательства	Девиационная стома, n = 7
Левосторонняя гемиколэктомия	1
Резекция сигмовидной кишки	1
Передняя резекция прямой кишки	5

при наличии тяжёлых сопутствующих заболеваний. Также в конце оперативного вмешательства проводилась оценка целостности колец резекции, выполнялась «воздушно-водная проба», оценивалось кровоснабжение анастомозируемых концов («симптом росы»). При выявлении одного из неблагоприятных признаков формировалась протективная стома. В случае появления первых клинических признаков несостоятельности анастомоза формировалась лечебная или девиационная стома по принятой в клинике методике.

Виды оперативных вмешательств, выполненных пациентам с превентивными и лечебными (девиационными) стомами представлены в табл. 3 и 4.

Из табл. 1–4 видно, что пациенты в сравниваемых группах не отличались по возрастно-половым характеристикам и типу оперативных вмешательств.

### Результаты

В задачу нашего исследования входила необходимость оценить насколько формирование протективной илеостома или колостома влияет на развитие внутрибрюшных осложнений в послеоперационном периоде при хирургическом лечении колоректального рака, а также определить эффективность формирования послеоперационных стом для предупреждения прогрессирования перитонита при развитии не-

состоятельности межкишечного анастомоза. Для этого мы разделили пациентов на 2 группы. В 1 группу вошли больные, которым была сформирована проективная стома (первично). Вторую группу составили больные, которым стома формировалась только при развитии послеоперационных осложнений (девиационная стома). Эти данные представлены в табл. 5 и 6.

Нами изучены результаты лечения пациентов, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки, которым была сформирована проективная колостома или илеостома. Для этого пациентов 1 группы мы разделили на подгруппы (превентивная колостома и илеостома). Из табл. 5 видно, что протективная колостома была сформирована 24, а проективная илеостома — 26 больным. Илеостома формировалась больным с «низкими» колоректальными анастомозами, у которых формирование колостома было затруднительно из-за фиксированности мобилизованной низведенной кишки. При формировании колостома осложнения наблюдались у 5 пациентов (несостоятельность анастомоза



с формированием перитонита, несостоятельность анастомоза с формированием неполного свища, стриктура анастомоза, ректовагинальный свищ), а при формировании протективной илеостомы — у 8 пациентов (несостоятельность анастомоза с формированием перитонита, несостоятельность анастомоза с формированием неполного свища, некроз стенки ободочной кишки, послеоперационная кишечная непроходимость, стриктура анастомоза, ректовагинальный свищ), однако статистически достоверных данных за зависимость развития осложнений от вида стомы не получено ( $p > 0,05$ ). Неблагоприятных исходов не было.

Лечение осложнений, возникших в послеоперационном периоде, носило комплексный характер. Основопологающим явилось применение наиболее эффективного метода лечения клинически выраженной несостоятельности толстокишеч-

ного анастомоза — полное отключение кишки путем формирования колостомы или илеостомы. Во 2 группе, в связи с несостоятельностью толстокишечного анастомоза, 6 больным была сформирована колостома. Одной больной сформирована илеостома при развитии ректовагинального свища, вследствие несостоятельности межкишечного соустья. Благодаря этим операциям, удалось купировать возникший перитонит (табл. 6). Неблагоприятных исходов не было.

Следующим этапом мы оценивали зависимость развития осложнений от сроков закрытия стомы. Для этого мы разделили пациентов на 4 группы, в первую группу вошли пациенты, которым выполнялось раннее устранение стомы (9–13 день), во 2 и 3 группы вошли пациенты с поздним устранением стомы (5–10 недель и после 2 мес.). В 4 группе устранение стомы не выполнялось или планировалось позже (табл. 7).

**Таблица 5. Виды осложнений, возникших у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки, которым была сформирована протективная стома**

Вид осложнения	Протективная колостома, n = 24	Протективная Илеостома, n = 26	p
Без осложнений	19	18	0,53
Несостоятельность анастомоза с формированием перитонита	1	1	1,0
Несостоятельность анастомоз с формированием неполного свища	1	3	0,61
Некроз стенки ободочной кишки	0	1	1,0
Послеоперационная кишечная непроходимость (внутреннее ущемление тонкой кишки)	0	1	1,0
Стриктура анастомоз	2	0	0,23
Ректовагинальный свищ	1	1	1,0
Ретракция стомы	0	0	-
Кровотечение	0	0	-
Парапроктит	0	1	1,0

**Таблица 6. Виды осложнений, возникших у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки, которым была сформирована девиационная стома**

Вид осложнения	Девиационная колостома, n = 5	Девиационная илеостома n = 2
Несостоятельность анастомоза с формированием перитонита	5	1
Ректовагинальный свищ	0	1

**Таблица 7. Сроки закрытия стом пациентам, оперированных по поводу колоректального рака с локализацией в левых отделах толстой кишки, в зависимости от течения послеоперационного периода**

Течение п/о периода	Сроки закрытия стомы, n = 57			
	9–13 дней, n = 7	5–10 недель, n = 8	После 2 месяцев, n = 30	Не выполнялось, n = 12
Без осложнений	5	7	26	11
Стриктура анастомоза	0	1	1	0
Несостоятельность анастомоза с формированием перитонита	2	0	0	0
Ректовагинальный свищ	0	0	1	0
Ректоуретральный свищ	0	0	1	0
Парапроктит	0	0	0	1
Декомпенсированное нарушение кишечной проходимости	0	0	1	0

У 2 пациентов с ранним устранением стом (9–13 дней) отмечены послеоперационные внутрибрюшные осложнения, такие как несостоятельность анастомоза с формированием перитонита. У одного пациента была устранена илеостома, у другого — трансверзостома.

В группе с поздним устранением стом отмечено 6 послеоперационных осложнений, такие как ректовагинальный и ректоуретральный свищ, декомпенсированное нарушение кишечной проходимости, стриктура анастомоза и паропроктит. У четырёх пациентов из данной группы выполнялось устранение трансверзостома, у двух — илеостома. В анализируемых группах мы оценили зависимость раннего закрытия стомы от развития несостоятельности анастомоза с формированием перитонита,  $p = 0,02$ .

Устранение стомы осуществлено у 45 (79 %) больных, а 12 (21 %) больным не выполнялось, из них у 4 (7 %) намечено выполнить закрытие стомы, а у 8 (14 %) не планируется из-за распространенности опухолевого процесса.

Следует отметить, что 6 (11 %) больным с илеостомой и 1 (2 %) с колостомой, первичная операция и устранение стомы с восстановлением непрерывности кишечника произведено в одну госпитализацию.

### Обсуждение

В ходе исследования было установлено, что выбор типа кишечной стомы должен быть в первую очередь связан с безопасностью формирования в каждом конкретном случае. Илео- и колостомы имеют одинаковую эффективность как профилактики, так и лечения осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза полноценно отключая нижележащие отделы кишечника ( $p > 0,05$ ). Формирование девиационной стомы при развившейся несостоятельности анастомоза и ассоциированных с ней осложнений является эффективным инструментом лечения. Раннее (9–13 дней послеоперационного периода) устранение стомы приводит к увеличению частоты осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечного анастомоза ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

В мировой и отечественной литературе широко обсуждается вопрос снижения частоты послеоперационных осложнений у пациентов с низкими колоректальными анастомозами путём создания превентивной стомы. Однако нет единого мнения в отношении вида стомы и показаний для её формирования. Наша научно-исследовательская работа позволила оценить

эффективность формирования превентивной илео- и колостомы, а также определила риски раннего устранения послеоперационных стом.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность д. м. н., профессору Э.Г. Топузovu за помощь в создании концепции работы.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Этика

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России одобрил проведение исследования. Протокол № 11 от 03.04.2023.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Участие авторов

Топузov Р.Э., Кислицына О.Н. — концепция работы, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Бобраков М.А., Аршба Э.А. — сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста;

Топузov Э.Э., Ерохина Е.А. — утверждение окончательного варианта 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.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). 2022 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shaxzadova AO. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). 2022 (in Russ.)].
2. Глушков Н.И., Беляев А.М., Горшенин Т.Л., и др. Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с осложнениями рака ободочной кишки. Успехи геронтологии. 2022;35(2):255–262 [Glushkov NI, Belaev AM, Gorshenin TL, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of elderly and senile patients with complications of colon cancer. Advances in Gerontology. 2022;35(2):255–262 (In Russ.)].
3. Kajmollı A, McGuirk M, Gachabayov M, et al. Evolution of the circular stapler in rectal cancer surgery. Surg Technol Int. 2020;37:99–101.
4. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Доманский А.А., и др. Малоинвазивная хирургия рака прямой кишки: проблемы и перспективы. Поволжский онкологический вестник. 2016;5(27):76–82 [Karachun AM, Samsonov DV, Domanskii AA, et al. Minimally invasive surgery

- of rectal cancer: problems and prospects. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2016;5(27):76–82 (In Russ.).
5. Шелыгин Ю.А., Чернышов С.В., Казиева Л.Ю., и др. Сравнительный анализ открытой и трансанальной тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. *Колопроктология*. 2018;4:67–73 [Sheligin UA, Chernishov SV, Kazieva LU, et al. Comparative analysis of open and transanal total mesorectal excision for rectal cancer. *Coloproctology*. 2018;4:67–73 (In Russ.)]. doi:10.33878/2073-7556-2018-0-4-67-73.
  6. Севостьянов С.И., Чернышов С.В. Сравнение качества жизни больных, перенесших превентивную трансверзостомию и илеостомию. *Колопроктология*. 2006;3(17):40–44 [Sevastianov SI, Chernishov SV. Comparison of the quality of life of patients who underwent preventive transversostomy and ileostomy. *Coloproctology*. 2006;3(17):40–44 (In Russ.)].
  7. Топузов Э.Г., Ерохина Е.А., Шишкина Г.А., и др. Профилактика распространённого перитонита после операций по поводу рака толстой кишки. *Колопроктология*. 2009;1:27–31 [Topuzov EG, Erokhina EA, Shishkina GA et al. Measures of prevention of diffuse peritonitis after operations for colorectal cancer. *Coloproctology*. 2009;1:27–31 (In Russ.)].
  8. Kanellos D, Pramateftakis MG, Vrakas G, et al. Anastomotic leakage following low anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2010;14(1):S35–7. doi:10.1007/s10151-010-0620-1.
  9. Degiuli M, Elmore U, De Luca R, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Dis*. 2022;24(3):264–276. doi:10.1111/codi.15997.
  10. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2002;89(6):704–8. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02082.x.

Поступила в редакцию 24.05.2023  
 Прошла рецензирование 13.06.2023  
 Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторах

*Топузов Рустем Эльдарович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-6187>, SPIN-код: 5904-9165.  
 \* *Кислицына Ольга Николаевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5460-1564>, SPIN-код: 2911-8646.  
*Ерохина Елена Александровна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>, SPIN-код: 6267-7608.  
*Бобраков Михаил Анатольевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3003-8886>, SPIN-код: 2928-4395.  
*Ариба Эсма Алексеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6384-5242>.  
*Топузов Эльдар Эскендерович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-2251>, SPIN-код: 1065-4191.

*Topuzov Rustem Eldarovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8168-6187>, SPIN-code: 5904-9165.  
 \* *Kislitsyna Olga Nikolaevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5460-1564>, SPIN-code: 2911-8646.  
*Erokhina Elena Alexandrovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>, SPIN-code: 6267-7608.  
*Bobrakov Mikhail Anatolevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3003-8886>, SPIN-code: 2928-4395.  
*Arshba Eσμα Alekseevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6384-5242>.  
*Topuzov Eldar Eskenderovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1700-1128>, SPIN-code: 1065-4191.



*М.Н. Гурин<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1</sup>, В.А. Глущенко<sup>1,2</sup>, С.А. Розенгард<sup>1</sup>, Р.В. Шкуратов<sup>1</sup>*

## Изменения гемодинамики при лапароскопических операциях у онкогинекологических больных с морбидным ожирением

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*M.N. Gurin<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1</sup>, V.A. Glushchenko<sup>1,2</sup>, S.A. Rosengard<sup>1</sup>, R.V. Shkuratov<sup>1</sup>*

## Haemodynamic Changes During Laparoscopic Surgeries in Oncogynecological Patients with Morbid Obesity

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

**Цель.** Изучить влияние карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга на параметры гемодинамики у пациентов с морбидным ожирением.

**Материалы и методы.** Выполнено одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование. Критериями включения являлись наличие операбельного рака эндометрия, а также индекс массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup>. Всем пациенткам выполнялась лапароскопическая пангистерэктомия. Критерии исключения — онкологические заболевания, кроме рака эндометрия, несоответствие критериям включения, лапаротомическое оперативное вмешательство, патология сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, патология дыхательной системы, статус по классификации ASA — 4-5, индекс массы тела — менее 40 кг/м<sup>2</sup>, длительность оперативного вмешательства — менее 45 минут, конверсия в лапаротомию на этапах оперативного лечения.

Гемодинамические параметры пациентов оценивались с помощью системы инвазивного мониторинга (Flow-trec) в шести точках: до индукции анестезии, после индукции, наложения карбоксипневмоперитонеума и перевода в положение Тренделенбурга, на 30, 60 и 90 минутах проведения оперативного вмешательства, после десуффляции брюшной полости и реверсии из положения Тренделенбурга.

**Результаты.** В исследование было включено 69 пациенток. Средний возраст больных составил 57 ± 8 лет (ДИ 46–65, 95 %). У всех пациенток индекс массы тела составлял более 40, риск по ASA — 3. Исходное среднее артериальное давление было 110 мм рт. ст. (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — 104–117), а исходная медиана сердечного выброса — 6 л/мин (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — 5–7). Медиана среднего артериального давления значительно снизилась на 6,8 % после инсуффляции (p = 0,001). Средний ударный объем снижался на 26,32 % после инсуффляции по сравнению с исходным уровнем (p = 0,01), а затем к концу операции постепенно восстанавливался до исходного уровня. Сердечный выброс значительно снижался на 33,4 % (до 4 л/мин) после инсуффляции (p < 0,05) и восстановился к концу операции до уровня 7 л/мин (p = 0,035).

**Заключение.** Одновременное применение карбоксипневмоперитонеума и положения Тренделенбурга у пациенток с морбидным ожирением при онкогинекологических операциях отрицательно влияет на параметры гемодинамики. Понимание гемодинамических изменений у пациенток

**Aim.** To study the influence of carboxyperitoneum and Trendelenburg position on hemodynamic values in patients with morbid obesity.

**Materials and Methods.** A single-center non-randomized prospective study was performed. Inclusion criteria were operable endometrial cancer and a BMI of more than 40 kg/m<sup>2</sup>. All patients underwent laparoscopic panhysterectomy. Exclusion criteria were oncologic diseases other than endometrial cancer, failure to meet the inclusion criteria, laparotomy, decompensation of the cardiovascular system, respiratory system pathology, ASA grade 4-5, BMI less than 40 kg/m<sup>2</sup>, surgical intervention that lasted less than 45 min, conversion to laparotomy.

Hemodynamic values were assessed with invasive monitoring system (FloTrac) at six time points: before and after the induction of general anesthesia, after applying carboxyperitoneum and transfer to Trendelenburg position, at 30th, 60th and 90th min of surgery, after abdominal desufflation and reversion from Trendelenburg position.

**Results.** The study included 69 female patients. The mean age was 57 ± 8 years (confidence interval 46–65, 95 %). All patients had BMI more than 40 kg/m<sup>2</sup>, ASA grade 3. MBP before the induction of general anesthesia was 110 mmHg (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — 104–117), and baseline cardiac output (CO) was 6 L/min (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub> — 5–7). Median MBP decreased significantly by 6.8 % after insufflation of CO<sub>2</sub> (p = 0,001). Mean stroke volume decreased by 26.32 % after insufflation compared with baseline (p = 0,01), and then gradually recovered to baseline by the end of surgery. CO decreased significantly by 33.4 % (up to 4 L/min) after insufflation (p < 0,05) to a level of 7 L/min (p = 0,035) by the end of surgery.

**Conclusion.** The simultaneous use of carboxypneumoperitoneum and Trendelenburg position in patients with morbid obesity during surgery for gynecologic cancers negatively affects hemodynamic values. Understanding haemodynamic changes in such patients during laparoscopic surgeries can help



с морбидным ожирением при лапароскопических операциях может помочь как хирургу, так и анестезиологу сделать оперативное вмешательство более безопасным.

**Ключевые слова:** рак эндометрия; гемодинамика; малоинвазивная хирургия; карбоксипневмоперитонеум; Тренделенбург

**Для цитирования:** Гури́н М.Н., Берлев И.В., Глущенко В.А., Розенгард С.А., Шкуратов Р.В. Изменения гемодинамики при лапароскопических операциях у онкогинекологических больных с морбидным ожирением. Вопросы онкологии. 2023;69(4):751–756. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-751-756

both surgeons and anesthesiologists to make surgical intervention safer.

**Keywords:** endometrial cancer; hemodynamic; minimally invasive surgery; carboxyperitoneum; trendelenburg position

**For citation:** Gurin MN, Berlev IV, Glushchenko VA, Rosengard SA, Shkuratov RV. Haemodynamic changes during laparoscopic surgeries in oncogynecological patients with morbid obesity. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):751–756. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-751-756

## Введение

Согласно рекомендациям Международной Федерации Акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO), хирургический метод является основным в лечении рака эндометрия (РЭ) [1].

В последние годы из-за меньшей травматичности предпочтение отдается лапароскопической методике [2, 3]. Одним из основных условий эффективности лапароскопической методики считается оптимальный уровень напряженного карбоксипневмоперитонеума, однако сочетание карбоксипневмоперитонеума и положения Тренделенбурга может привести к значимым изменениям гемодинамики [1, 4].

При этом в литературе не имеется достаточных данных по изменениям гемодинамики у пациентов с морбидным ожирением в условиях карбоксипневмоперитонеума и положения Тренделенбурга [5].

## Материалы и методы

Проспективное исследование было проведено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исследование было одобрено местным комитетом по этике (решение 0454-18-TLV от 8/2018). В исследование были включены 69 пациенток с морбидным ожирением и подтвержденным патологическим диагнозом рак эндометрия, которым была выполнена лапароскопическая пангистерэктомия.

**Критерии включения и не включения** — пациентки с РЭ, лапароскопическое оперативное вмешательство, физический статус по классификации Американского общества анестезиологов ASA (American Society of Anesthesiologist) — 2–3, длительность оперативного вмешательства более 45 минут, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м<sup>2</sup>. Критерии исключения — онкологические заболевания кроме РЭ, несоответствие критерием включения, лапаротомическое оперативное вмешательство, патология сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, патология дыхательной системы, ASA — 4–5, ИМТ < 40 кг/м<sup>2</sup>, длительность оперативного вмешательства — менее 45 минут, конверсия в лапаротомию на этапах оперативного лечения.

Всем пациенткам была проведена стандартная методика анестезии: вводный наркоз осуществлялся пропофолом (1,5–3 мг/кг идеальной массы тела), в дальнейшем использовалась комбинированная анестезия по эндотрахеальной методике с севофлураном (1–3 об % МАК 0.9) и фentanолом (2,0–2,5 мкг/кг идеальной массы тела/ч).

Стандартный мониторинг включал ЭКГ, пульсоксиметрию, исследование газов крови, инвазивное измерение АД, температуры и CO<sub>2</sub> в конце выдоха.

У всех пациентов оценивали следующие гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (сисАД), диастолическое артериальное давление (диаАД), среднее АД (срАД), ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ). Оценка производилась с помощью системы Flow-trac на следующих этапах оперативного вмешательства: 0 этап — до индукции общей анестезии; 1 этап — сразу после инсuffляции брюшной полости CO<sub>2</sub> и применение положения Тренделенбурга; 2 этап — 30 минут после индукции общей анестезии; 3 этап — 60 минут после индукции общей анестезии; 4 этап — 90 минут после индукции общей анестезии; 5 этап — конец операции, после реверсии положения Тренделенбурга, дефляции брюшной полости, ушивания кожи и экстубации.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

## Результаты

В исследование вошло 69 пациенток. Средний возраст пациенток составил 57 ± 8 лет (ДИ 46–65, 95 %). У всех пациенток ИМТ был более 40 кг/м<sup>2</sup> (48,5 ± 7,5). Длительность операции достигала 67 ± 14 мин., а объем инфузионной терапии — 1200 ± 250 мл.

В структуре сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь (86,7 %); у

56 % пациенток диагностирована хроническая сердечная недостаточность (I-II функциональный класс (ФК) по NYHA (New-York Heart Association)), ишемическая болезнь сердца — у 40 %, заболевания вен нижних конечностей выявлены у 49 % пациенток, а нарушение углеводного обмена (сахарный диабет II типа или инсулинорезистентность) диагностировано у 70 % пациенток. Риск по ASA — 3 класс.

Полученные показатели гемодинамики отражены на рис. 1-6. Анализ показателей динамики систолического артериального давления (рис. 1) показывает, что после инфуляции брюшной полости CO<sub>2</sub> и применения положения Тренделенбурга происходило достоверное

снижение сисАД на 15 % ( $p < 0,001$ ). В дальнейшем вплоть до 5 этапа показатели сохранялись примерно на том же уровне. В конце операции цифры сисАД возвращались к исходным показателям.

Анализ изменений диастолического давления (рис. 2) показывает схожую динамику снижения показателей, однако обращает внимание, что данные изменения менее выражены в сравнении с показателями сисАД.

В дальнейшем на 3, 4, 5 этапах оперативного вмешательства показатели среднего артериального давления оставались стабильными, а на этапе окончания операции возвращались к исходным значениям.

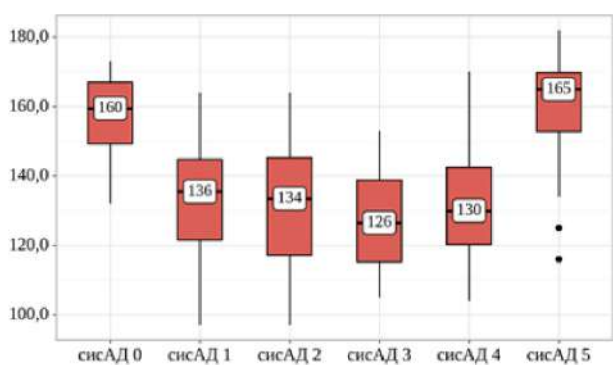


Рис. 1. Анализ динамики группы «Систолическое АД»

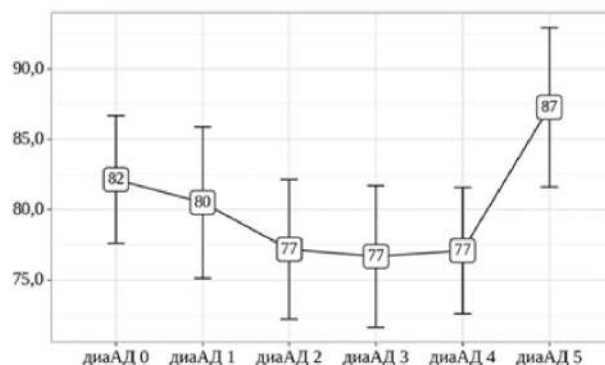


Рис. 2. Анализ динамики группы «Диастолическое АД»

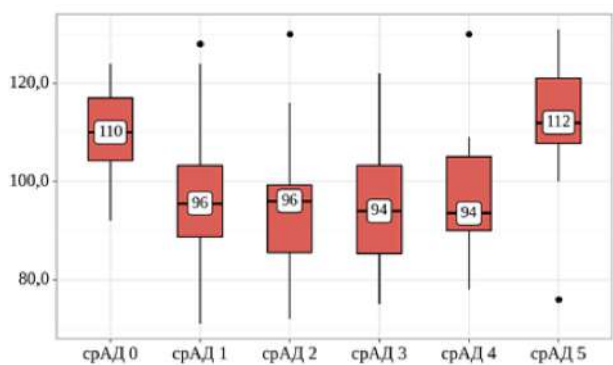


Рис. 3. Анализ динамики группы «Среднее АД»

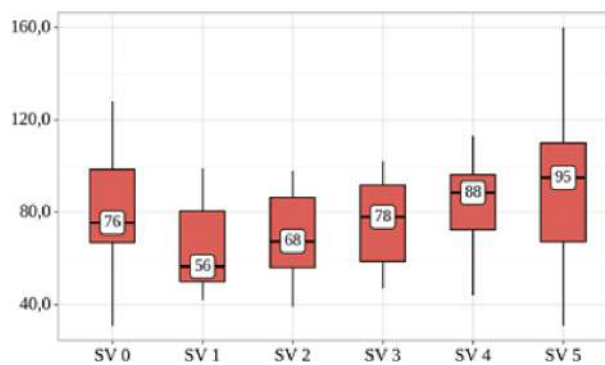


Рис. 4. Анализ динамики группы «Ударный объем»

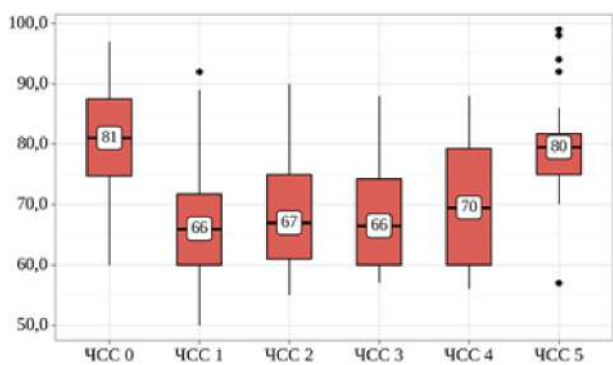


Рис. 5. Анализ динамики группы «ЧСС»

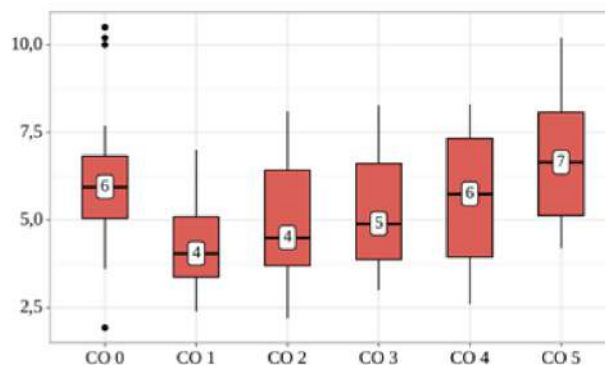


Рис. 6. Анализ динамики группы «Сердечный выброс»

При исследовании показателей ударного объема обращало на себя внимание достоверное его снижение на 26,1 % ( $p < 0,001$ ) на этапе инверсии в положение Тренделенбурга и наложения карбоксипневмоперитонеума. На последующих этапах показатели повышались, и к концу первого часа анестезии не отличались от исходного уровня. Затем данная тенденция продолжалась, в конце операции уровень ударного объема достоверно превышал исходные показатели на 20% ( $p < 0,001$ ).

Средний ударный объем значительно уменьшился на 26,32 % после инсуффляции по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,01$ ), а затем постепенно восстанавливался до исходного уровня на окончание операции (рис. 4)

Средние значения сердечного выброса также имели тенденцию к снижению после индукции анестезии и перевода в положение Тренделенбурга, возвращались к своим исходным значениям после окончания операции (рис. 5). Анализ показателей динамики пульса выявил достоверное его снижение на 18,5 % ( $p < 0,001$ ) на этапе инверсии в положение Тренделенбурга и наложения карбоксипневмоперитонеума. Такая тенденция сохранялась на протяжении всей операции, а после реверсии положения Тренделенбурга, дефляции брюшной полости, ушивания кожи и экстубации показатели возвращались к исходному уровню

Сердечный выброс (рис. 6) достоверно снижался на 33,4 % ( $p < 0,05$ ) на этапе инверсии в положение Тренделенбурга и наложения карбоксипневмоперитонеума. На следующих этапах имела тенденция к увеличению и в конце операции он уже превышал исходный уровень на 16.7% ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Популяция больных с РЭ и морбидным ожирением как правило имеет различные сопутствующие заболевания и представляет особую проблему для хирургов и анестезиологов. Понимание нормальной физиологии сердца во время лапароскопической хирургии является краеугольным камнем планирования, ведения и лечения данной категории пациентов. Таким образом, в этом исследовании мы изучали изменения гемодинамических параметров у больных РЭ и морбидным ожирением на разных этапах оперативного вмешательства.

Как показало наше исследование, значимые изменения гемодинамики происходят при инверсии в положение Тренделенбурга и наложении карбоксипневмоперитонеума. Наиболее выраженные изменения на этом этапе происходят с показателями сердечного выброса, ко-

торый снижался в среднем на 33,4 % и ударного объема, который снижался на 26,1 %. Обращало на себя внимание то, что снижение сердечного выброса происходило не только за счет уменьшения ударного объема, но и за счет урежения пульса. На последующих этапах происходило повышение этих показателей, и в конце оперативного вмешательства отличий от исходного уровня уже не наблюдалось. По нашему мнению, это объясняется действием пропофола при индукции в анестезию. Инсуффляция газа в брюшную полость приводит к нарушению местной гемодинамики — происходит сдавление нижней полой вены с нарушением циркуляции в ее бассейне, нарушение кровотока в артериях и венах брюшной полости и забрюшинного пространства, а положение Тренделенбурга увеличивает пред- и постнагрузку.

В то же время в литературе имеются противоречивые данные об изменении показателей гемодинамики при сочетании положения Тренделенбурга и карбоксипневмоперитонеума.

Так в нескольких исследованиях сообщалось о разнонаправленных изменениях ударного объема и сердечного индекса при крутом положении Тренделенбурга. S. Naas и K. Takechi отметили значимое увеличение ударного объема [6, 7]. D. Meininger, N. Ono и E.M. Choi выявили стабильный сердечный индекс [8, 9, 10], тогда как V. Darlong и A. Falabella сообщали о снижении сердечного индекса [11, 12].

В проспективном клиническом исследовании V. Darlong и соавт. отметили, что крутое положение Тренделенбурга и карбоксипневмоперитонеум высокого давления приводят к значительному уменьшению УО и СВ. Хотя гемодинамические показатели снижались по сравнению с исходным уровнем, они находились в пределах физиологической нормы и все параметры вернулись к исходному уровню после десуффляции карбоксипневмоперитонеума в горизонтальном положении [11].

В обзорном исследовании A. Falabella и соавт. констатировано, что крутое положение Тренделенбурга значительно увеличивало УО, карбоксипневмоперитонеум уменьшал диаметр аорты, комбинация положения Тренделенбурга и карбоксипневмоперитонеума значимо увеличивала артериальное и венозное давление, но не изменяла СВ и УО [12].

Похожие с нашими результатами были получены рядом авторов, которые отметили снижение СВ на 30-40 % после наложения карбоксипневмоперитонеума [13, 14, 15]. Но нужно отметить, что эти результаты были получены у пациенток без сопутствующей патологии.

Изучение нами динамики сисАД, диаАД и срАД выявило достоверное их снижение уже на этапе инверсии в положение Тренделенбурга и наложения карбоксипневмоперитонеума. В отличие от СВ и УО, эти показатели на всех этапах операции остаются неизменными, и только на последнем этапе возвращаются к исходному уровню. При этом нужно отметить, что все параметры гемодинамики оставались в пределах физиологической нормы. Ни одному пациенту не потребовалось дополнительной вазопрессорной поддержки.

Результаты нашего исследования по динамике АД совпадают с данными М.И. Неймарка и соавт. (2018), которые проводили исследование при выполнении эндоскопической резекции желудка у больных с морбидным ожирением [1].

Напротив, в ряде исследований сообщалось о повышении артериального давления [6, 9, 10, 12, 16, 17, 18, 19] и системного сосудистого сопротивления [12, 17].

Таким образом, можно сделать заключение, что одновременное использование карбоксипневмоперитонеума с положением Тренделенбурга отрицательно сказывается на параметрах гемодинамики у пациентов с морбидным ожирением.

### Выводы

Сочетание двух факторов — наложение карбоксипневмоперитонеума и перевод в положение Тренделенбурга — может вызвать значительные сердечно-сосудистые изменения у пациентов с морбидным ожирением. Для повышения безопасности эндохирургического вмешательства у пациентов с морбидным ожирением необходим мониторинг показателей центральной гемодинамики. СВ и УО являются наиболее информативными показателями оценки динамического состояния сердечно-сосудистой системы.

### ЛИТЕРАТУРА

- Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD006655. doi:10.1002/14651858.CD006655.pub2.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5331-6. doi:10.1200/JCO.2009.22.3248.
- Zhang H, Cui J, Jia L, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(3):185-91. doi:10.1016/j.ijgo.2011.10.022.

- Неймарк М.И., Киселев Р.В., Елизарьев А.Ю. Анестезиологические аспекты улучшения условий выполнения эндоскопической резекции желудка у больных с морбидным ожирением. *Вестн. хир.* 2018;177(4):56–62 [Neymark MI, Kiselev RV, Elizaryev AY. Anaesthetic aspects of improving conditions of endoscopic gastrectomy in patients with morbid obesity. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(4):56–62 (in Russ.)]. doi:10.24884/0042-4625-2018-177-4-56-62.
- Arvizo C, Mehta ST, Yunker A. Adverse events related to Trendelenburg position during laparoscopic surgery: recommendations and review of the literature. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4):272–278. doi:10.1097/GCO.0000000000000471.
- Haas S, Haese A, Goetz AE, et al. Haemodynamics and cardiac function during robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in steep Trendelenburg position. *Int J Med Robot*. 2011;7(4):408–13. doi:10.1002/rcs.410.
- Takechi K, Kitamura S, Shimizu I, et al. Lower limb perfusion during robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy evaluated by near-infrared spectroscopy: an observational prospective study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):114. doi:10.1186/s12871-018-0567-8.
- Meininger D, Westphal K, Bremerich DH, et al. Effects of posture and prolonged pneumoperitoneum on hemodynamic parameters during laparoscopy. *World J Surg*. 2008;32(7):1400-5. doi:10.1007/s00268-007-9424-5.
- Ono N, Nakahira J, Nakano S, et al. Changes in cardiac function and hemodynamics during robot-assisted laparoscopic prostatectomy with steep head-down tilt: a prospective observational study. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):341. doi:10.1186/s13104-017-2672-z.
- Choi EM, Na S, Choi SH, et al. Comparison of volume-controlled and pressure-controlled ventilation in steep Trendelenburg position for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Clin Anesth*. 2011;23(3):183-8. doi:10.1016/j.jclinane.2010.08.006.
- Darlong V, Kunhabdulla NP, Pandey R, et al. Hemodynamic changes during robotic radical prostatectomy. *Saudi J naesth*. 2012;6(3):213-8. doi:10.4103/1658-354X.101210.
- Falabella A, Moore-Jeffries E, Sullivan MJ, et al. Cardiac function during steep Trendelenburg position and CO2 pneumoperitoneum for robot-assisted prostatectomy: a trans-oesophageal Doppler probe study. *Int J Med Robot*. 2007;3(4):312-5. doi:10.1002/rcs.165.
- Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1067-71. doi:10.1213/0000539-199305000-00027.
- Larsen JF, Svendsen FM, Pedersen V. Randomized clinical trial of the effect of pneumoperitoneum on cardiac function and haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2004;91(7):848-54. doi:10.1002/bjs.4573.
- Zuckerman R, Gold M, Jenkins P, et al. The effects of pneumoperitoneum and patient position on hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2001;15(6):562-5. doi:10.1007/s004640080065.
- Chin JH, Lee EH, Hwang GS, et al. Prediction of fluid responsiveness using dynamic preload indices in patients undergoing robot-assisted surgery with pneumoperitoneum in the trendelenburg position. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(4):515–22. doi:10.1177/0310057X1304100413.



17. Kalmar AF, Foubert L, Hendrickx JF, et al. Influence of steep Trendelenburg position and CO2 pneumoperitoneum on cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory homeostasis during robotic prostatectomy. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):433-9. doi:10.1093/bja/ aeq018.
18. La Falce S, Novara G, Gandaglia G, et al. Low pressure robot-assisted radical prostatectomy with the AirSeal System at OLV hospital: results from a prospective study. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(6):e1029–e1037. doi:10.1016/j.clgc.2017.05.027.
19. Lestar M, Gunnarsson L, Lagerstrand L, et al. Hemodynamic perturbations during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in 45° Trendelenburg position. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1069-75. doi:10.1213/ANE.0b013e3182075d1f 29.

Поступила в редакцию 15.04.2023  
 Прошла рецензирование 14.05.2023  
 Принята в печать 15.06.2023

### Сведения об авторах

*Гурин Михаил Николаевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5016-886X>, SPIN-код 2599-4206.

*Берлев Игорь Викторович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>.

\**Глуценко Владимир Анатольевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2638-5853>, SPIN-код 1274-9977,  
 e-mail: [spbgmaanestez@mail.ru](mailto:spbgmaanestez@mail.ru).

*Розенгард Сергей Аркадьевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-830X>.

*Шкуратов Роман Валерьевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5046>.

*Gurin Mikhail Nikolaevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5016-886X>, SPIN-код 2599-4206.

*Berlev Igor Viktorovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>.

\**Glushchenko Vladimir Anatolyevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2638-5853>, SPIN-код 1274-9977,  
 e-mail: [spbgmaanestez@mail.ru](mailto:spbgmaanestez@mail.ru).

*Rosengard Sergey Arkadyevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-830X>.

*Shkuratov Roman Valeryevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3927-5046>.



*Е.В. Панферова<sup>1,2</sup>, Г.Н. Тепикина<sup>1</sup>, Е.С. Барышников<sup>1</sup>, Е.И. Панферова<sup>3</sup>,  
А.А. Мурзин<sup>4</sup>, А.Н. Прохоренко<sup>1</sup>, И.Г. Чупахин<sup>1</sup>, Е.Ю. Клемешева<sup>1</sup>*

## Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2

<sup>1</sup>ГБУЗ ООД, г. Иркутск  
<sup>2</sup>ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск  
<sup>4</sup>ИНЦХТ, г. Иркутск

*E.V. Panferova<sup>1,2</sup>, G.N. Tepikina<sup>1</sup>, E.S. Baryshnikov<sup>1</sup>, E.I. Panferova<sup>3</sup>, A.A. Murzin<sup>4</sup>,  
A.N. Prokhorenko<sup>1</sup>, I.G. Chupakhin<sup>1</sup>, E.Y. Klemesheva<sup>1</sup>*

## A Clinical Case of Successful Treatment of HER2-Low Disseminated Breast Cancer with Trastuzumab Deruxtecan

<sup>1</sup>Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH  
Russia, Irkutsk, the Russian Federation  
<sup>3</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, the Russian Federation  
<sup>4</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, the Russian Federation

Анти-HER2 терапия на основе трастузумаба является стандартом лечения больных HER2-положительными опухолями. Внедрение таргетной терапии позволило кардинально улучшить прогноз и качество жизни больных HER2-положительным раком молочной железы (HER2+ РМЖ).

В данном клиническом случае представлен первый опыт Иркутской области эффективного лечения препаратом трастузумаб дерукстеканом пациентки с прогрессирующим диссеминированным гормоноположительным раком молочной железы с низкой экспрессией HER2 (HER2-Low) и с практически исчерпанными возможностями лекарственного противоопухолевого лечения. Аналогичная эффективность трастузумаба дерукстекана доказана у подобного контингента больных в исследовании DESTINY-Breast04 (NCT03734029).

**Ключевые слова:** таргетная анти-HER2 терапия; трастузумаб; трастузумаб дерукстекан; гормоноположительный метастатический рак молочной железы; HER2-Low

**Для цитирования:** Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И., Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. Клинический случай успешного лечения трастузумабом дерукстеканом диссеминированного рака молочной железы с низкой экспрессией HER2. Вопросы онкологии. 2023;69(4):757–760. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-757-760

Trastuzumab-based anti-HER2 therapy is the standard treatment for patients with HER2-positive tumors. Implementation of targeted therapy has significantly improved the prognosis and quality of life for patients with HER2-positive breast cancer (HER2+).

In this clinical case, we present the first experience in the Irkutsk region of effectively treating a patient with progressive disseminated hormone receptor-positive breast cancer with low HER2 expression (HER2-Low) using the drug trastuzumab deruxtecan. The patient had nearly exhausted all possibilities of anti-tumor drug treatment. Similar efficacy of trastuzumab deruxtecan has been demonstrated in a study called DESTINY-Breast04 (NCT03734029) involving a similar group of patients.

**Keywords:** targeted anti-HER2 therapy; trastuzumab; trastuzumab deruxtecan; hormone receptor-positive metastatic breast cancer; HER2-Low

**For citation:** Panferova EV, Tepikina GN, Baryshnikov ES, Panferova EI, Murzin AA, Prokhorenko AN, Chupakhin IG, Klemesheva EY. A clinical case of successful treatment of HER2-low disseminated breast cancer with trastuzumab deruxtecan. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):757–760. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-757-760

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из самых актуальных проблем здравоохранения, занимающая в структуре заболеваемости и смертности женского населения лидирующие позиции не только в нашей стране, но и в мире [1]. За 2021 г. в Иркутской области в структуре заболе-

ваемости населения злокачественными новообразованиями РМЖ занял второе место (11,70 %), а в структуре заболеваемости женского населения — первое место (20,00 %) [2].

Известно, что успех лечения РМЖ в большей степени зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли. В лечении наиболее частого (70 %) люминального HER2негативного подтипа

метастатического РМЖ (мРМЖ) [3] произошли революционные изменения, в т. ч. связанные с иммуноконъюгатом — трастузумабом дерукстеканом.

Данные об успешном противоопухолевом применении первого моноклонального антитела трастузумаба стали толчком для дальнейшего развития анти-HER2 таргетной терапии. Трастузумаб дерукстекан является конъюгатом, состоящим из комбинации моноклонального антитела, направленного против рецептора HER2, и химиопрепарата. В клинических исследованиях данный иммуноконъюгат продемонстрировал высокую эффективность в лечении и управляемый профиль токсичности и в терапии пациентов HER2-положительного мРМЖ [4, 5] и в терапии пациентов с мРМЖ с низкой экспрессией HER2 (мРМЖ с HER2-Low) [6, 7]. Оба показания к применению трастузумаба дерукстекана зарегистрированы в Российской Федерации.

Далее будет рассмотрен клинический случай успешного первого опыта применения трастузумаба дерукстекана в Иркутской области по поводу интенсивно предлеченного ER+ мРМЖ с HER2-Low в условиях реальной клинической практики. Информированное согласие пациента на публикацию данного случая получено.

### Клинический случай

Пациентка К., 1990 г. рождения, обратилась в Иркутский областной онкодиспансер в августе 2018 г. с жалобами на болезненность и наличие опухоли в левой молочной железе. На основании проведенного обследования был установлен диагноз рака левой молочной железы (инвазивный рак неспецифицируемого типа, люминальный тип В, HER2-негативный), cT4aN3aM0G2, IIIc стадия. Сопутствующей соматической патологии обнаружено не было. На консилиуме в ГБУЗ ООД был разработан комплексный план лечения, включающий неадьювантную химиотерапию (НАХТ) — 4 цикла по схеме «доксорубин + циклофосфамид» (АС) с последующим проведением 4 циклов монокимиотерапии паклитакселом), далее были запланированы лучевая терапия с предоперационной целью и радикальная мастэктомия.

В период с сентября 2018 г. по февраль 2019 г. было проведено 8 циклов НАХТ в рамках стабилизации процесса по результатам обследования.

Далее в отделении радиотерапии № 1 с марта 2019 г. по май 2019 г. была выполнена предоперационная дистанционная гамма-лучевая терапия с классическим фракционированием РОД на область левой молочной железы, парастермальную область, левые шейно-надключичные слева,

подключичные и подмышечные лимфатические узлы (ЛУ). По результатам обследования был достигнут частичный регресс опухоли.

В мае 2019 г., с учетом сохраняющегося надключичного ЛУ, консилиумом была назначена гормонотерапия первой линии с последующим решением вопроса о проведении радикальной мастэктомии.

С мая по август 2019 г. больной была проведена гормонотерапия, включающая тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно в комбинации с гозерелином в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней. В августе 2019 г., по данным очередного обследования, было зарегистрировано прогрессирование в опухоли левой молочной железы.

В сентябре 2019 г. была проведена лапароскопическая двусторонняя сальпингоофорэктомия с последующей гормонотерапией анастрозолом в дозе 1 мг 1 раз в день до сентября 2020 г. (2 линия).

В связи с ростом опухоли в молочной железе, в сентябре 2020 г. была выполнена повторная трепан-биопсия опухоли левой молочной железы. Полученные результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ) подтвердили прежний биологический подтип (7 баллов по шкале Allred (3+4) с диффузной экспрессией рецепторов эстрогенов в 50 %; 4 балла по шкале Allred (2+2) с умеренной экспрессией рецепторов прогестерона в 10 % клеток; статус HER2-негативный (1+); индекс пролиферативной активности Ki-67 40 %).

С ноября 2020 г. по март 2021 г. больная получала таргетную терапию CDK4/6 ингибитором палбоциклибом в комбинации с гормонотерапией фулвестрантом в стандартных дозах (6 мес.). Все смены лекарственного лечения у больной проводились после очередного обследования по решению консилиума.

В связи с прогрессированием в очагах левой молочной железы и появлением новых, с апреля по май 2021 г. больная получала таргетную терапию эвералимусом в дозе 10 мг в комбинации с экземестаном 25 мг ежедневно (2 мес.).

В связи с дальнейшим локальным прогрессированием в очагах левой молочной железы, по решению консилиума, запланировано проведение с июня 2021 г. ПХТ по схеме 4 цикла МХТ «АС», далее 4 цикла МХТ паклитакселом с дальнейшим решением вопроса о проведении мастэктомии. На фоне проводимого лечения достигнута положительная динамика со стабилизацией опухоли в левой молочной железе.

В ноябре 2021 г. проведена операция в объеме радикальной расширенной мастэктомии слева, модифицированной пластическим закрытием дефекта грудной стенки лоскутом кожи с фрагментом широчайшей мышцы спины. Иссле-

дованные 8 ЛУ были без признаков метастатического поражения и с выраженными явлениями липоматоза, очагового фиброза. Остаточная опухолевая нагрузка по RCB составила 1,717, патоморфологический регресс — II класса. Патогенная мутация в гене PIK3CA в операционном материале методом ПЦР не была обнаружена.

С февраля по май 2022 г. проводилась таргетная терапия анти-CDK4/6 ингибитором абемациклабом 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с гормонотерапией анастрозолом по 1 мг в сутки длительно.

В мае 2022 г. больной была выполнена видеоэндоскопическая атипичная резекция средней доли правого легкого с целью верификации очагов. По данным проведенного обследования, иммунофенотип и морфологическая картина соответствовали метастазу карциномы молочной железы. После чего была продолжена комбинированная гормонотерапия по прежней схеме, которая была прервана в июле 2022 г. по причине прогрессирования по плевре, осложнившегося экссудативным цитологически верифицированным плевритом. В связи с нарастающими явлениями дыхательной недостаточности, в июле 2022 г. был выполнен первый торакоцентез с эвакуацией 700 мл экссудата.

На фоне очередного прогрессирования заболевания с июля по октябрь 2022 г. начата монокимиотерапия 3 линии эрибулином. На фоне проводимой терапии было зарегистрировано клинически значимое прогрессирование с нарастанием одышки по причине накопления гидроторакса. Больному повторно был проведен торакоцентез. Кроме того, лечение осложнилось болевым синдромом 2–3 степени смешанного генеза, потребовавшего назначения комплексной терапии, включающей наркотические анальгетики.

В октябре 2022 г. на фоне дальнейшего прогрессирования заболевания в очередной раз изменена схема лечения. Начало ПХТ цисплатином в комбинации с гемцитабином осложнилось выраженным токсическим эффектом, включающим гематологические и негематологические осложнения, потребовавшие проведения дезинтоксикационной терапии в условиях стационара.

В сентябре больная самостоятельно обратилась в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России (далее Центр). Онкологическим консилиумом Центра от сентября 2022 г. было рекомендовано применение незарегистрированного в РФ на тот момент препарата трастузумаб дерукстеканом по жизненным показаниям до прогрессирования или непереносимой токсичности.

В ноябре 2022 г. была начата терапия иммунотерапией трастузумабом дерукстеканом в стандартной дозе 324 мг в/в в условиях ГБУЗ ООД. Уже после первого цикла отмечена по-

ложительная динамика с полным купированием явлений дыхательной недостаточности, сопровождающееся практически полным регрессом гидроторакса справа и расправлением паренхимы правого легкого. В декабре 2022 г. пациентка получила очередное введение трастузумаба дерукстекана в прежней дозе. В динамике отмечено полное исчезновение болевого синдрома, требовавшего назначения наркотических анальгетиков. Полностью регрессировали метастатические очаги мягких тканей грудной клетки и молочной железы. По данным контрольной КТ грудной клетки, на конец декабря 2022 г. подтверждена положительная динамика за счет полного регресса канцероматоза паренхимы легких; отмечены также фиброзные и спаечные изменения в правом легком и плевральной полости; данных за пневмонит и пневмонию не выявлено.

### Обсуждение

Выбор лекарственной терапии у больных мРМЖ во многом зависит от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Препарат трастузумаб дерукстеканом разработан и применяется для лечения пациентов с неоперабельным и/или метастатическим HER2+ мРМЖ, не дающим ответ минимум на два цикла таргетной анти-HER2 терапии. Применение препарата в нашем случае у пациентки с ER+ мРМЖ с HER2-Low статусом, назначенного по жизненным показаниям, оказалось эффективным уже после первого применения.

Трастузумаб дерукстеканом уже успел показать свою эффективность в рамках рандомизированного открытого многоцентрового исследования III фазы DESTINY-Breast04 у пациентов с неоперабельным или мРМЖ с низкой экспрессией HER2, ранее получавших химиотерапию по поводу метастатической болезни или с рецидивом заболевания во время лечения или в течение шести месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. В рамках исследования, направленного на оценку эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана (5,4 мг/кг), приняло участие 557 пациентов. На текущий момент известно, что медиана выживаемости без прогрессирования составляет 9,9 мес. в группе трастузумаба дерукстекана и 5,1 мес. — в группе химиотерапии, назначаемой по выбору врача, а общая выживаемость составляет 23,4 мес. и 16,8 мес. соответственно. Все это указывает на статистически и клинически значимое улучшение прогноза для данной уязвимой группы, что расширяет потенциальные возможности терапии трастузумабом дерукстеканом у больных мРМЖ вне зависимости от статуса экспрессии HER2 [7]. Представленное клиническое наблюдение тому подтверждение.



## Заключение

Впервые на территории Иркутской области у больной ER+ мРМЖ с низкой экспрессией HER2 и практически исчерпанными возможностями лекарственного противоопухолевого лечения был применен препарат трастузумаб дерук-стекан. Назначение данного иммуноконъюгата сопровождалось выраженным клиническим эффектом, включающим полное купирование висцерального криза и болевого синдрома.

Более широкое применение трастузумаба дерук-стекана в реальной клинической практике позволит эффективно контролировать заболевание у предлеженных пациентов с гормонопозитивным метастатическим РМЖ и низкой экспрессией HER2.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Участие авторов

Панферова Е.В., Тепикина Г.Н., Барышников Е.С., Панферова Е.И. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Мурзин А.А., Прохоренко А.Н., Чупахин И.Г., Клемешева Е.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.

2. 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 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: MCRI PA Herzen - branch FSBU «NMRC Radiology» of Ministry of Health of Russia. 2022:252 (In Russ.)].
3. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Снежко Т.А., и др. Гормонположительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020;1(2):46–51 [Vladimirova Lyu, Storozhakova AE, Snezhko TA, et al. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(2):46–51 (In Russ.)]. doi:10.37748/2687-0533-2020-1-2-6.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139–1150. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6.
5. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab derux-tecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143–1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022.
6. Lee J, Park YH. Trastuzumab derux-tecan for HER2+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(1):7–19. doi:10.2217/fo-2021-0550.
7. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab derux-tecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

Поступила в редакцию 10.03.2023

Прошла рецензирование 25.04.2023

Принята в печать 15.06.2023

## Сведения об авторах

\*Панферова Елена Владимировна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8978-5322>, SPIN-код 1891-6260, [Panef72@yandex.ru](mailto:Panef72@yandex.ru).

Тепикина Галина Николаевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7880-3261>.

Барышников Евгений Сергеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1523-5603>, SPIN-код: 6484-4825.

Панферова Елена Игоревна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1351-3474>.

Мурзин Артем Анатольевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3344-4689>.

Прохоренко Андрей Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0545-5205>.

Чупахин Иван Георгиевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1423-7143>.

Клемешева Елена Юрьевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0050-9044>.

\*Panferova Elena Vladimirovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8978-5322>, SPIN-code: 1891-6260, email: [Panef72@yandex.ru](mailto:Panef72@yandex.ru).

Tepikina Galina Nikolaevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-7880-3261>.

Baryshnikov Evgeny Sergeevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1523-5603>, SPIN-code: 6484-4825.

Panferova Elena Igorevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1351-3474>.

Murzin Artem Anatolievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3344-4689>.

Prokhorenko Andrey Nikolaevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0545-5205>.

Chupakhin Ivan Georgievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1423-7143>.

Klemesheva Elena Yurievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0050-9044>.



*Е.А. Бусько<sup>1,2</sup>, Э.С. Любимская<sup>1</sup>, К.В. Козубова<sup>1</sup>, В.О. Смирнова<sup>1</sup>,  
 А.С. Артемьева<sup>1</sup>, Е.В. Костромина<sup>1,3</sup>, Р.А. Кадырлеев<sup>1</sup>, И.Х. Курганская<sup>1</sup>, П.Ю. Гришко<sup>1</sup>,  
 Г.В. Зиновьев<sup>1</sup>, В.В. Рязанов<sup>3,4</sup>, С.С. Багненко<sup>1,3</sup>, И.А. Буровик<sup>1,2</sup>*

## Редкое клиническое наблюдение: кавернозная гемангиома молочной железы. Особенности ультразвуковой и рентгенологической картины, сложности дифференциального диагноза

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

<sup>2</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

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

*E.A. Busko<sup>1,2</sup>, E.S. Lyubimskaya<sup>1</sup>, K.V. Kozubova<sup>1</sup>, V.O. Smirnova<sup>1</sup>, A.S. Artemeva<sup>1</sup>,  
 E.V. Kostromina<sup>1,3</sup>, R.A. Kadyrleev<sup>1</sup>, I.Kh. Kurganskaya<sup>1</sup>, P.Yu. Grishko<sup>1</sup>, G.V. Zinovev<sup>1</sup>,  
 V.V. Ryazanov<sup>3,4</sup>, S.S. Bagnenko<sup>1,3</sup>, I.A. Burovick<sup>1,2</sup>*

## A Rare Case Report: Cavernous Hemangioma of the Breast. Ultrasound and Mammography Features, Challenges in Differential Diagnosis

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

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Кавернозная гемангиома молочной железы — это доброкачественная опухоль, образованная из кровеносных сосудов. Клинически протекает бессимптомно и, в большинстве случаев, является случайной находкой, обнаруженной при выполнении гистологического исследования с целью верификации впервые выявленного новообразования молочной железы. В связи с отсутствием патогномичных признаков, определить данное образование в контексте мультимодальной визуализации довольно трудно, дифференциальный диагноз следует проводить как с доброкачественными новообразованиями, например, фибroadеномой, так и со злокачественными поражениями, в частности, с протоковой карциномой *in situ* и неспецифицированным раком молочной железы.

Целью данного клинического наблюдения является определение характерных лучевых признаков кавернозной гемангиомы молочной железы путем сопоставления результатов гистологического исследования с данными медицинской визуализации.

**Ключевые слова:** кавернозная гемангиома; фибroadенома; рак *in situ*; неспецифицированный рак; УЗИ молочных желез; маммография

**Для цитирования:** Бусько Е.А., Любимская Э.С., Козубова К.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Костромина Е.В., Кадырлеев Р.А., Курганская И.Х., Гришко П.Ю., Зиновьев Г.В., Рязанов В.В., Багненко С.С., Буровик И.А. Редкое клиническое наблюдение: кавернозная гемангиома молочной железы. Особенности ультразвуковой и рентгенологической картины, сложности дифференциального диагноза. Вопросы онкологии. 2023;69(4):761–767. doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-761-767

Cavernous hemangioma of the breast is a benign vascular tumor. It is asymptomatic clinically and, in most cases, is incidentally detected during a histological examination held in order to verify a newly diagnosed breast neoplasm. Due to the lack of pathognomonic features, this tumor is difficult to identify using the multimodal imaging. Therefore, the differential diagnostic series should include both benign neoplasms, such as fibroadenoma, and malignant lesions, particularly ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and NST breast cancer.

This clinical observation aims to determine the characteristic radiologic features of cavernous hemangioma of the breast by comparing histological data with mammographic and ultrasound findings.

**Keywords:** breast cavernous hemangioma; fibroadenoma; DCIS; NST; breast ultrasound; mammography

**For citation:** Busko EA, Lyubimskaya ES, Kozubova KV, Smirnova VO, Artemeva AS, Kostromina EV, Kadyrleev RA, Kurganskaya IKh, Grishko PYu, Zinovev GV, Ryazanov VV, Bagnenko SS, Burovick IA. A Rare case report: cavernous hemangioma of the breast. Ultrasound and mammography features, challenges in differential diagnosis. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(4):761–767. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-761-767

## Введение

Кавернозная гемангиома (КГ) – это доброкачественная опухоль, состоящая из зрелых кровеносных сосудов и возникающая практически на любом участке кожного покрова, а также формирующаяся в различных органах, в частности, в печени, головном мозге и лёгких. Согласно теории патогенеза гемангиомы, КГ — это врожденное образование, которое представляет собой сосудистую мальформацию, являющуюся результатом быстрой пролиферации эндотелиальных клеток и гиперплазии перицита. Данный тип сосудистых новообразований обычно не имеет клинических проявлений и, в большинстве случаев, характеризуется бессимптомным течением [1]. Тем не менее, в зависимости от места возникновения, гемангиомы могут представлять угрозу для жизни, так как при больших размерах имеют риск спонтанного разрыва с кровоизлиянием в окружающие ткани с соответствующей симптоматикой [1].

КГ считается наиболее распространенным типом гемангиомы, в молочной железе чаще встречается перилобулярная гемангиома [2]. Данная очаговая патология может возникать в любом возрасте, в литературе описаны случаи у пациентов от 18 месяцев до 82 лет [3]. КГ наиболее часто обнаруживается у пациенток после аугментационной маммопластики, а также может встречаться у мужчин (сообщается о менее чем 20 случаях с 1936 г.) [4].

По данным GC Lesueur с соавт., венозные сосудистые мальформации являются случайными находками при мастэктомии (1,2 %), и, как показало аутопсийное исследование, в ходе которого проведено 210 последовательных судебно-медицинских посмертных экспертиз у женщин в возрасте от 15 до 97 лет, еще чаще их обнаруживают при патологоанатомическом вскрытии (11 %) [3].

КГ, в отличие от капиллярных, не склонны к регрессу, поэтому, при наличии показаний, наиболее эффективным методом лечения является хирургическое вмешательство [5].

С учетом отсутствия патогномоничных клинических проявлений, а также неспецифической лучевой картины, КГ требует изучения.

В настоящей статье мы сообщаем о редком случае КГ молочной железы, которая была обнаружена при гистологическом исследовании, выполненном по поводу подозрения на злокачественное образование.

Целью данного клинического наблюдения является определение характерных лучевых признаков кавернозной гемангиомы молочной железы путем сопоставления результатов гистологического исследования с данными медицинской визуализации.

## Клиническое наблюдение:

Пациентка Х., 54 года. Онкоanamнез не отягощен. Жалоб не предъявляет. При физикальном осмотре пальпируемых образований в молочных железах не выявлено.

В 2017 г. выполнила УЗИ молочных желез и маммографию (МГ) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с целью скрининга рака молочной железы. По данным УЗИ было выявлено образование овальной формы, с четким дольчатым контуром, гипозоногенной, неоднородной структуры за счет гиперэхогенных включений, которые были интерпретированы как кальцинаты, в режиме ЦДК регистрировался единичный локус кровотока, в режиме компрессионной эластографии (ЭГ) определялся 2 эластотип по Ueno. Полученные УЗ-признаки были характерны для гиалинизированной фибroadеномы, была выставлена категория BI-RADS 3. Данные мультипараметрического УЗИ представлены на рис. 1 и 2.

По данным МГ (рис. 3, 4) определялось образование с кальцинатами в структуре, которое также было интерпретировано как фибroadенома молочной железы. Категория BI-RADS 3.

В 2019 г. при контрольном исследовании было обнаружено увеличение размеров образования по УЗ-данным на 9 мм (размеры от 2017 г. — 11 × 7 мм; от 2019 г. — 20 × 11 мм), по МГ-данным на 6 мм (размеры от 2017 г. — 14 × 10 мм; от 2019 г. — 20 × 11 мм), что не соответствовало характеристикам установленно ранее диагноза фибroadеномы.

Было принято решение выполнить трепан-биопсию под УЗ-контролем для гистологического исследования, по данным которого был выставлен окончательный диагноз: КГ (венозная сосудистая мальформация) левой молочной железы (рис. 5).

Микроописание трепан-биоптата: в ткани молочной железы пролиферация хорошо дифференцированных сообщающихся между собой сосудов разного размера, сосуды выстланы эндотелиальными клетками без ядерной атипии и митозов. Заключение: фрагменты КГ (венозная сосудистая мальформация) ткани левой молочной железы.

## Обсуждение

КГ — достаточно редкая патология (за исключением, может быть, печени), вероятность обнаружения которой в молочных железах еще ниже, чем в других органах. Однако знание всех патологических состояний молочных желез и их лучевых проявлений позволяет проводить дифференциальную диагностику более детально.



В научной литературе описываются клинические наблюдения, где КГ имели вид солидного образования без обызвествлений, имеющих схожую картину с миксоидной фиброаденомой, ангиосаркомой и узловыми формами рака молочной железы, с четким контуром [6, 7] (рис. 6).

В данной статье приведено редкое клиническое наблюдение КГ с наличием обызвествлений, поэтому далее будет проводиться анализ кальцинированных образований. Дифференциальный диагноз КГ с обызвествлениями в структуре необходимо проводить с гиалинизированной фиброаденомой (ФА), внутрипротоковой формой рака (DCIS) и неспецифицированной формой рака (NST), лучевые характеристики которых наглядно представлены в табл. 1 [8]. За счёт овальной формы, четкого контура и склонности к обызвествлению, ФА и КГ имеют схожие характеристики на МГ и УЗИ.

И тем не менее, на основе данных литературы, а также представленного клинического наблюдения, можно выделить ряд специфических

признаков КГ, отличающих ее от ФА. Во-первых, это поверхностное расположение КГ, ФА располагается, как правило, глубже, в железистом слое. Во-вторых, это неоднородность структуры КГ, в отличие от ФА, за счет множества

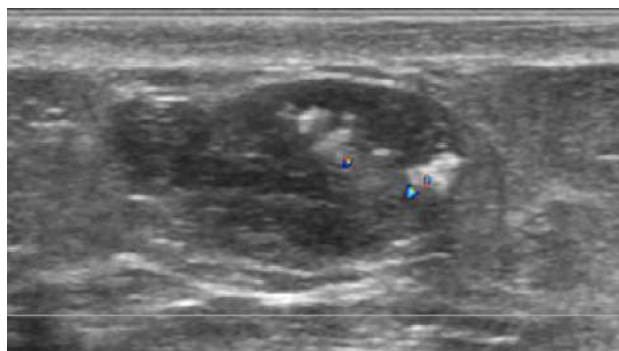


Рис. 1. Ультразвуковая картина кавернозной гемангиомы. В-режим и режим цветного доплеровского картирования (ЦДК). Образование — овальной формы, с четкими контурами, изоэхогенной, неоднородной структуры за счет кальцинатов. При ЦДК кровоток регистрируется единичными локусами, интранодулярно

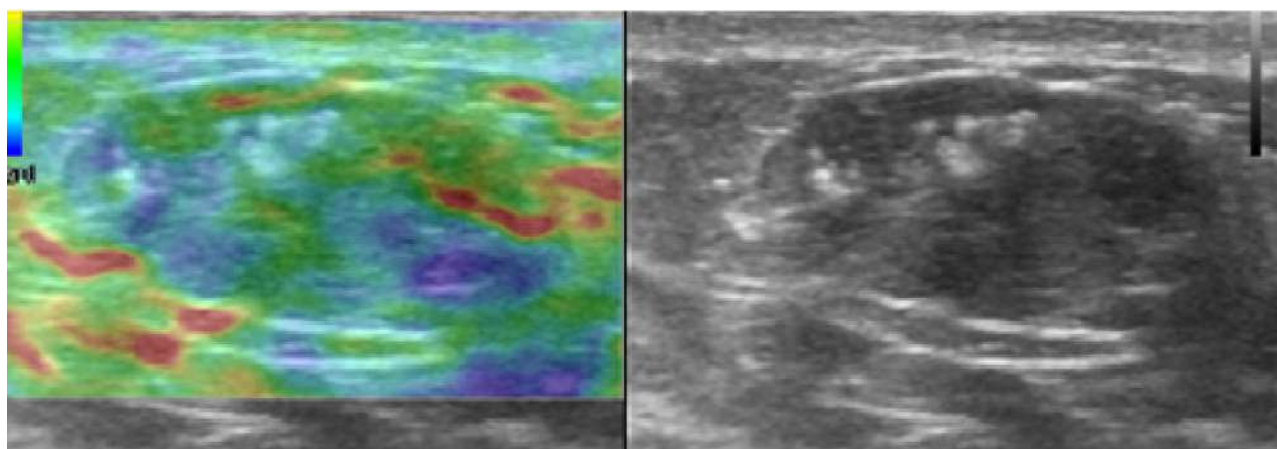


Рис. 2. Ультразвуковая картина кавернозной гемангиомы. Режим компрессионной эластографии. В режиме компрессионной эластографии КГ имеет эластичную структуру, определяется 2 эластотип по Ueno, StR = 1,82 (пороговое значение 4,0)

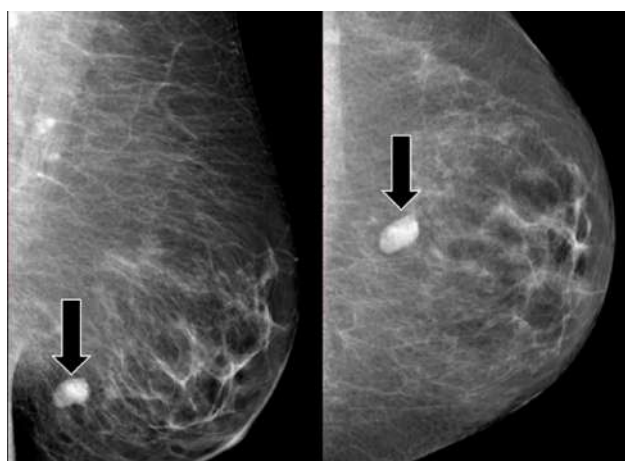


Рис. 3. Маммограмма в двух проекциях (CC, MLO). CC — краниокаудальная проекция, MLO — медиолатеральная проекция. В нижне-наружном квадранте левой железы определяется гиперденное образование, овальной формы с четкими контурами, неоднородной структуры за счет кальцинатов (черная стрелка)

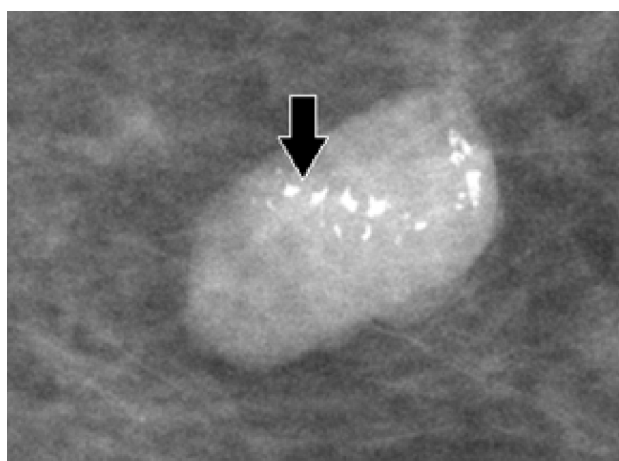


Рис. 4. Увеличенное изображение образования. Кальциматы в структуре образования, которые можно охарактеризовать как кальциматы по типу битого камня (черная стрелка)



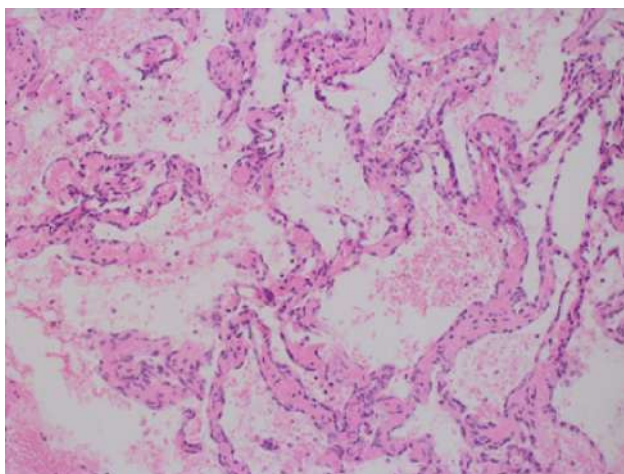


Рис. 5. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200. Гистологическое заключение: кавернозная гемангиома (венозная сосудистая мальформация)

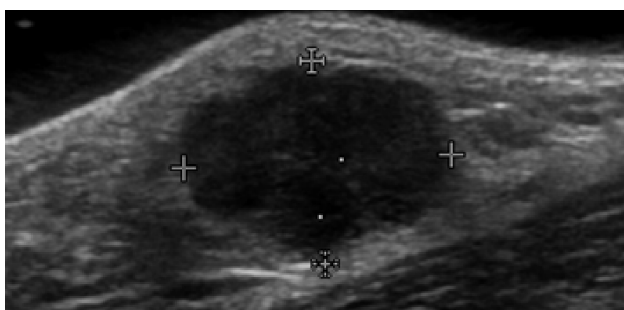


Рис. 6. Ультразвуковая картина инвазивного неспецифицированного рака молочной железы. Трижды негативный молекулярный подтип. В-режим. Образование — овальной формы, с четкими контурами, гипоехогенной структуры

мелких сосудистых каналов (больших, заполненных кровью пространств или синусов, наблюдаемых в КГ) [9]. В ультразвуковом режиме цветового доплеровского картирования и в КГ, и в ФА могут определяться единичные локусы кровотока. Также необходимо помнить, что наличие гипervasкулярного асимметричного кровотока в солидном образовании является показанием для верификации процесса [10]. При компрессионной эластографии показатели жёсткости КГ более вариабельны и зависят от количества кальцинов в структуре образования (2–3 эластотип по Ueno) [11]. Фиброаденома, как правило, имеет пограничные показатели жесткости и картируется 3 эластотипом по Ueno [11]. КГ имеет тенденцию к росту, тогда как истинная ФА резко в размерах не увеличивается [12].

В дифференциально диагностический ряд КГ необходимо включить протоковую карциному *in situ* за счёт наличия микрокальцинатов, которые в КГ являются отображением дистрофических процессов, фибрирования перегородок, образования флеболитов [13]. Склонность КГ к росту в динамике также может быть трактована как подозрительный на злокачественный процесс признак. Специфическим отличительным

признаком КГ от DCIS является наличие узлового образования овальной формы с четкими контурами, единичными локусами при ЦДК и 2–3 эластотипом по Ueno при ЭГ [11]. При протоковой карциноме *in situ*, как правило, определяется участок нарушения архитектоники в ультразвуковом В-режиме, с активной васкуляризацией в режиме ЦДК и эластичной структурой (1–2 эластотип по Ueno) по данным ЭГ [11]. При КГ кальцинаты расположены в структуре образования, в то время как при DCIS сгруппированы в ткани железы без четкого формирования узла [13]. Также обращает на себя внимание характер кальцинатов. При КГ они обычно крупнее, а в представленном клиническом наблюдении имеют тип «битого камня» (англ. *crushed stone-like calcifications*). Для протоковой карциномы характерно наличие линейных, фрагментарных или плеоморфных кальцинатов. Следует учитывать и клиническую картину, КГ протекает бессимптомно, в то время как при DCIS возможны жалобы на выделения из соска [14].

Определение узлового образования с микрокальцинатами в структуре, по данным МГ и УЗИ, может наблюдаться при неспецифицированном раке молочной железы [13]. Однако, несмотря на ряд схожих признаков, NST форма рака чаще характеризуется нечетким, спикулообразным контуром, в то время как КГ имеет четкий. В режиме ЦДК рак будет характеризоваться активным, асимметричным кровотоком, в отличие от гиповаскулярного кровотока при КГ. Эластографические характеристики также будут отличаться, при раке, как правило, наблюдается 4–5 эластотип по Ueno, при КГ — 2–3 эластотип по Ueno [11].

С учетом проанализированных данных, можно заключить, что, не смотря на схожесть лучевой картины КГ с некоторыми патологическими образованиями молочной железы, определенно есть отличительные признаки, анализ которых позволит провести дифференциальный диагноз.

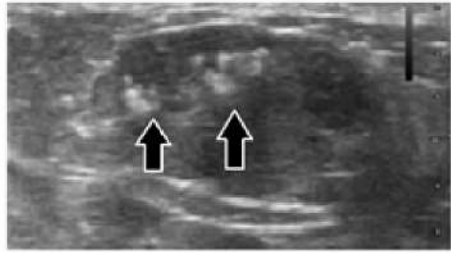
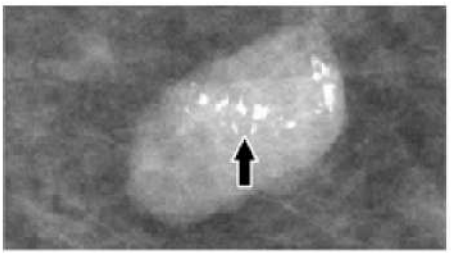
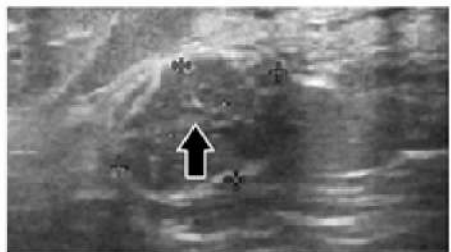
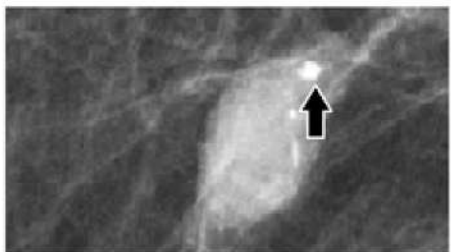
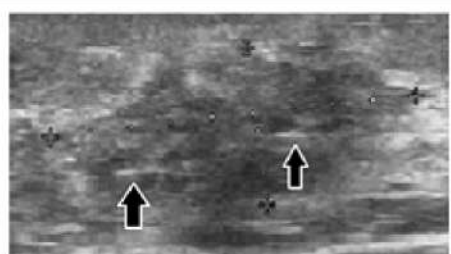
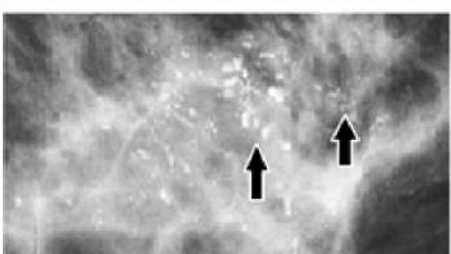
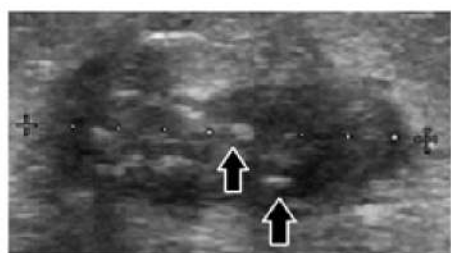
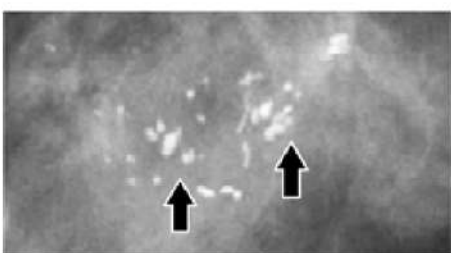
Верификация процесса необходима при обнаружении резкого увеличения размеров в динамике, наличия плеоморфных, линейных и фрагментарных микрокальцинатов на МГ, активной васкуляризации в ультразвуковом режиме ЦДК и высоких показатели жесткости при ЭГ.

## Выводы

По результатам анализа литературных данных, а также представленного клинического наблюдения, можно охарактеризовать МГ и УЗ-признаки КГ молочной железы.

На МГ КГ выглядят как овальные, изоденсные образования с четкими, ровными или дольчатыми контурами, в структуре которых опре-

Таблица 1. Дифференциальный ряд патологических изменений молочной железы с кальцинатами в структуре

	Эхограмма	Маммограмма
КГ		
ФА		
DCIS		
NST		

Примечание: на эхограммах стрелками указаны гиперэхогенные включения, которые были интерпретированы как кальцинаты; На маммограммах стрелкой указаны кальцинаты в структуре образований

деляются мелкие точечные кальцинаты (или по типу «битого камня»).

Ультразвуковая картина вариабельна, КГ часто расположены поверхностно, имеют овальную форму, с четкими, ровными контурами, эхоструктура неоднородна, за счет наличия множества мелких сосудистых каналов, а также наличия кальцификации и фиброзных перегородок. При ЦДК в представленном клиническом случае кровотоков регистрировался единичным локусом в структуре КГ, что возможно по причине организации, кальцификации, отсутствии активного перемещения крови в сосудах образования. При компрессионной эластографии КГ

в данном наблюдении картировалась мягким 2 эластотипом по Ueno, но, учитывая склонность КГ к кальцификации, мы предполагаем, что показатели жесткости этого новообразования могут варьировать.

Представленное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с редкой встречаемостью сосудистых опухолей в молочной железе, и связанными с этими трудностями проведения дифференциально-диагностического поиска.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Zafrakas M, Papasozomenou P, Eskitzis P, et al. Cavernous breast hemangioma mimicking an invasive lesion on contrast-enhanced MRI. *Case Rep Surg.* 2019;2019:2327892. doi:10.1155/2019/2327892.
- Chou CP, Huang JS, Wang JS, et al. Contrast-enhanced ultrasound features of breast capillary hemangioma: a case report and review of literature. *Journal of Ultrasound.* 2022;25(1):103–106. doi:10.1007/s40477-020-00550-y.
- Anderson WJ, Fletcher CDM. Mesenchymal lesions of the breast. *Histopathology.* 2023;82(1):83-94. doi:10.1111/his.14810.
- Lesueur GC, Brown RW, Bhathal PS. Incidence of perilobular hemangioma in the female breast. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107(6):308–10.
- Yoga A, Lyapichev KA, Baek D, et al. Hemangioma of a male breast: Case report and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2018;19:1425–1429. doi:10.12659/AJCR.911842.
- Карасов И.А., Колесникова Ю.А., Айрапетян А.А., и др. Хирургическое лечение кавернозных гемангиом мягких тканей у взрослых пациентов. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2021;(3):5-9 [Karasov IA, Kolesnikova YuA, Airapetyan AA, et al. Surgical treatment of soft tissue cavernous hemangiomas in adult patients. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2021;(3):5-9 (In Russ.)].
- Бусько Е.А., Гончарова А.Б., Рожкова Н.И., и др. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2020;66(6):653-658 [Busko EA, Goncharova AB, Rozhkova NI, et al. Model for making diagnostic decisions in multiparametric ultrasound of breast lesions. *Voprosy Oncologii.* 2020;66(6):653-658 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2020-66-6-653-658.
- Tuan HX, Duc NM, Huy NA, et al. Giant breast cavernous hemangioma. *Radiol Case Rep.* 2022;18(2):697-700. doi:10.1016/j.radcr.2022.11.050.
- Shi AA, Georgia-Smith D, Cornell LD, et al. Radiological reasoning: male breast mass with calcifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(6 Suppl):S205–10. doi:10.2214/AJR.05.1078.
- Акиев Р.М., Атаев А.Г., Багненко С.С., и др. Лучевая диагностика: учебник Санкт-Петербург. ГЭОТАР-Медиа. 2015:496 [Akiev RM, Ataev AG, Bagnenko SS, et al. *Radiation diagnostics: textbook.* St. Petersburg: publishing house GEOTAR-Media. 2015:496 (In Russ.)].
- Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology.* 2006;239(2):341–350. doi:10.1148/radiol.2391041676.
- Gopal SV, Nayak P, Dharanipragada K, et al. Breast hemangioma simulating an inflammatory carcinoma. *Breast J.* 2005;11(6):498-9. doi:10.1111/j.1075-122X.2005.00168.x.
- Шу В., Артемьева А.С., Бусько Е.А., и др. Проблемы диагностики и лечения фиброэпителиальных и не-эпителиальных опухолей молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017;13(1):10–13 [Shu V, Artemeva AS, Busko EA, et al. Problems of diagnostics and treatment of the epithelial and non-epithelial breast tumors. *Tumors of female reproductive system.* 2017;13(1):10–13 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2017-13-1-10-13.
- Aydin OU, Soylu L, Ercan Ai, et al. Cavernous Hemangioma in the Breas. *J Breast Health.* 2015;11(4):199–201. doi:10.5152/tjbh.2015.2421.

Поступила в редакцию 10.02.2023

Прошла рецензирование 17.02.2023

Принята в печать 20.04.2023

**Сведения об авторах**

*Бусько Екатерина Александровна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-код: 7323-1083.

\**Любимская Эльвира Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN-код: 9755-2866, [elialiubimaskaia@gmail.com](mailto:elialiubimaskaia@gmail.com).

*Козубова Ксения Вячеславовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN-код: 4834-3728.

*Смирнова Виктория Олеговна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4528-9720>, SPIN-код: 8106-5706.

*Артемьева Анна Сергеевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 5760-5463.

*Костромина Екатерина Викторовна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, SPIN-код: 4865-8479.

*Кадырлеев Роман Андреевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>, SPIN-код: 7360-4884.

*Курганская Индира Хидирнабиевна*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-8574>, SPIN-код: 2809-0431.

*Гришко Павел Юрьевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>, SPIN-код: 3109-1583.

*Зиновьев Григорий Владимирович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>, SPIN-код: 3883-1380.

*Рязанов Владимир Викторович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>, SPIN-код: 2794-6820.

*Багненко Сергей Сергеевич*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN-код: 4389-9374.

*Буровик Илья Александрович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN-код: 1923-6457.

*Busko Ekaterina Alexandrovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>, SPIN-code: 7323-1083.

\**Lyubimskaya Elvira Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3964>, SPIN-code: 9755-2866, [elialiubimaskaia@gmail.com](mailto:elialiubimaskaia@gmail.com).

*Kozubova Kseniya Vyacheslavovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-0439>, SPIN-code: 4834-3728.

*Smirnova Victoriya Olegovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4528-9720>, SPIN-code: 8106-5706.

*Artemeva Anna Sergeevna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-code: 5760-5463.

*Kostromina Ekaterina Viktorovna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4245-687X>, SPIN-code: 4865-8479.

*Kadyrleev Roman Andreyevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-1087>, SPIN-code: 7360-4884.

*Kurganskaya Indira Khidirnabievna*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-8574>, SPIN-code: 2809-0431.

*Grishko Pavel Yurievich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>, SPIN-code: 3109-1583.

*Zinovev Grigory Vladimirovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1639-2443>, SPIN-code: 3883-1380.

*Ryazanov Vladimir Viktorovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-2854>, SPIN-code: 2794-6820.

*Bagnenko Sergey Sergeevich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>, SPIN-code: 4389-9374.

*Burovick Ilya Aleksandrovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>, SPIN-code: 1923-6457.





*М.В. Мнихович<sup>1</sup>, И.А. Ширипенко<sup>1,2</sup>, Л.М. Ерофеева<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>1</sup>,  
 О.А. Сидорова<sup>2</sup>, М.В. Лозина<sup>2</sup>, А.В. Романов<sup>1</sup>*

## **Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Сappey и лимфогенное метастазирование рака молочной железы**

<sup>1</sup>НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*M.V. Mnikhovich<sup>1</sup>, I.A. Shiripenko<sup>1,2</sup>, L.M. Erofeeva<sup>1</sup>, T.V. Bezuglova<sup>1</sup>, O.A. Sidorova<sup>2</sup>,  
 M.V. Lozina<sup>2</sup>, A.V. Romanov<sup>1</sup>*

## **Lymphatic Architecture of Sappey Plexus and Lymphatic Metastasis of Breast Cancer**

<sup>1</sup>Avtsyn Research Institute Of Human Morphology Of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National  
 Research Centre Of Surgery», Moscow, the Russian Federation  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Согласно статистике, количество женщин с диагностированным раком молочной железы в мире на 2020 г. составило 2,3 млн чел. Количество смертей от рака молочной железы составило примерно 690 000 (6,9 %) случаев. Около 70 % умерших женщин имели метастазы. Одним из основных способов метастазирования рака молочной железы считается лимфогенное распространение, что делает крайне необходимым понимание топографо-анатомических особенностей лимфатического русла молочной железы, что может стать ключом к пониманию путей метастазирования, позволит более точно определить объем оперативного вмешательства и прогнозировать вероятность возникновения отдаленных метастазов.

В рамках данного литературного обзора подробно рассмотрены исторические аспекты изучения анатомии глубоких и поверхностных лимфатических сосудов молочной железы, рассмотрены особенности их топографии по данным современных исследований и представлены различные варианты лимфогенного метастазирования на примере клинических случаев. Обсуждаются некоторые результаты исследования, проведенного авторами данной статьи, в котором методами цветной лимфографии, классической гистологии и иммуногистохимии с использованием антител к подопланину (D2-40), гладкомышечному актину (SMA), панцитокератину AE1/AE3 и транскрипционному фактору GATA3, изучено на макро- и микроскопическом уровнях подареолярное лимфатическое сплетение Сappey, показана его связь с лимфатической системой молочной железы и выявлены признаки, подтверждающие участие подареолярного лимфатического сплетения в процессе лимфогенного метастазирования при раке молочной железы с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (78 %), РИНЦ и CNKI (22 %); 35 % работ опубликовано за последние 5 лет. Использовано 37 источников для написания данного литературного обзора.

According to statistics, the number of women diagnosed with breast cancer worldwide in 2020 amounted to 2.3 million. The number of deaths from breast cancer accounted for approximately 690,000 (6.9 %) cases. Before they died, about 70 % of women developed metastases. One method of breast carcinoma metastasis is lymphogenic spread, which makes it essential to understand the topographic and anatomical features of the lymphatic vessels of the breast. Lymphatic dissemination is considered one of the main ways of breast cancer metastasis, making it crucial to understand the topographic and anatomical features of the lymphatic system of the mammary gland, which may hold the key to comprehending the pathways of metastasis, allowing for more precise determination of the extent of surgical intervention and predicting the likelihood of distant metastases.

This literature review extensively examines the historical aspects of studying the anatomy of deep and superficial lymphatic vessels of the mammary gland, discusses the peculiarities of their topography based on modern research, and presents various patterns of lymphogenous metastasis using clinical cases as examples. The authors of this article discuss some results from their own study, where they investigated the subareolar plexus of Sappey at the macroscopic and microscopic levels using methods of color lymphography, classical histology, and immunohistochemistry with antibodies against podoplanin (D2-40), smooth muscle actin (SMA), pan-cytokeratin AE1/AE3, and transcription factor GATA3. The study revealed the relationship between the subareolar plexus and the lymphatic system of the breast, and identified signs confirming its involvement in the process of lymphogenous metastasis in breast cancer with metastases in the axillary lymph nodes.

To prepare this review, a literature search was conducted in Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RSCI, and CNKI databases. The analysis included sources indexed in Scopus and Web of Science (78%), RSCI, and CNKI (22 %), with 35 % of the works published in the last 5 years. 37 sources were used for writing the literature review.

**Ключевые слова:** обзор; лимфогенное метастазирование; молочная железа; лимфангиоархитектоника; подареолярное лимфатическое сплетение Саппея; рак молочной железы

**Для цитирования:** Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В. Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Саппея и лимфогенное метастазирование рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(4):768–777. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-768-777

**Keywords:** review; lymphogenous metastasis; mammary gland; lymphangioarchitecture; subareolar plexus of Sappey; breast cancer

**For citation:** Mnikhovich MV, Shiripenko IA, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Sidorova OA, Lozina MV, Romanov AV. Lymphatic architecture of Sappey plexus and lymphatic metastasis of breast cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):768–777. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-768-777

## История изучения лимфатической системы молочной железы

История изучения лимфатической системы берёт своё начало со времен Древней Греции. Еще Гиппократ упоминал «белую кровь» в подмышечном лимфатическом узле. Однако отсутствие подходящих методов не позволяло адекватно визуализировать тонкую структуру лимфатических сосудов.

В конце XVII в. голландский врач и анатом Антоний Нук (1650–1692) разработал метод инъекций лимфатических сосудов ртутью, который стал основным в области изучения лимфатической системы человека.

Долгое время преобладал взгляд на лимфангиоархитектонику молочной железы (МЖ), основанный на разработках Мари Филиберта Константа Саппея (1810–1896) — французского анатома и лимфолога [1]. Он опубликовал трактат «Анатомия, физиология, патология лимфатических сосудов, рассматриваемых у людей и позвоночных животных», в котором на основе тел умерших беременных женщин описал данные, которые стали основой современного понимания лимфатической системы МЖ (рис. 1).

Используя инъекцию ртути в лимфатические сосуды МЖ, Саппей (1885) описал плотную сеть, окружающую дольки МЖ, которая затем сливается в собирающие лимфатические стволы, идущие центростремительно к ареоле соска, где формируют подареолярное лимфатическое сплетение (рис. 2).

Исходя из этого Саппей заключил, что лимфа оттекает в подмышечную область через подареолярное сплетение, чем отклонил имеющиеся в его время гипотезы о существовании альтернативных путей оттока лимфы от МЖ.

Согласно многочисленным литературным данным, паренхиматозные лимфатические сосуды МЖ принимают участие в образовании подареолярного лимфатического сплетения. При этом долгое время велись споры о том, какова их роль в формировании лимфатического сплетения Саппея. И.М. Догель (1903) и П.А. Мхеидзе (1945) утверждали, что сплетение формирует только часть из них, сам же Саппей (1885) сделал вывод о том, что все внутриорганные лимфатические сосуды МЖ включаются в по-

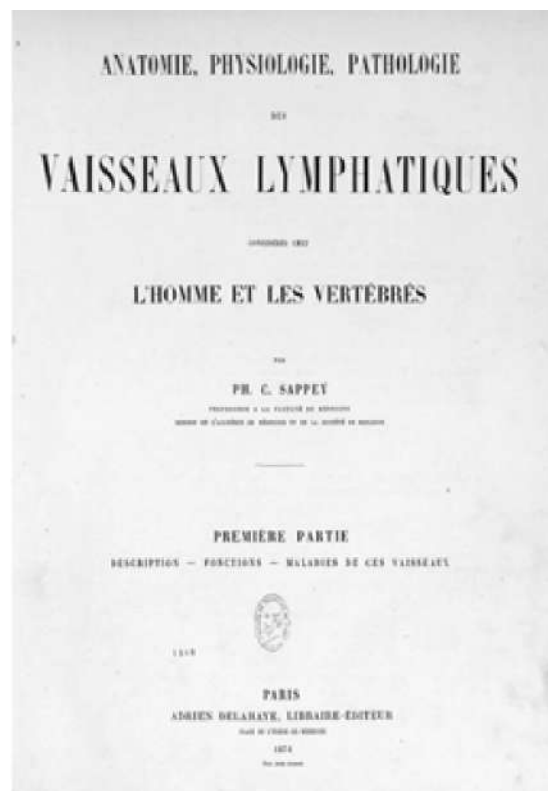


Рис. 1. Мари Филиберт Констант Саппей (1810–1896). «Анатомия, физиология, патология лимфатических сосудов, рассматриваемых у людей и позвоночных животных», изданная в 1874 г.

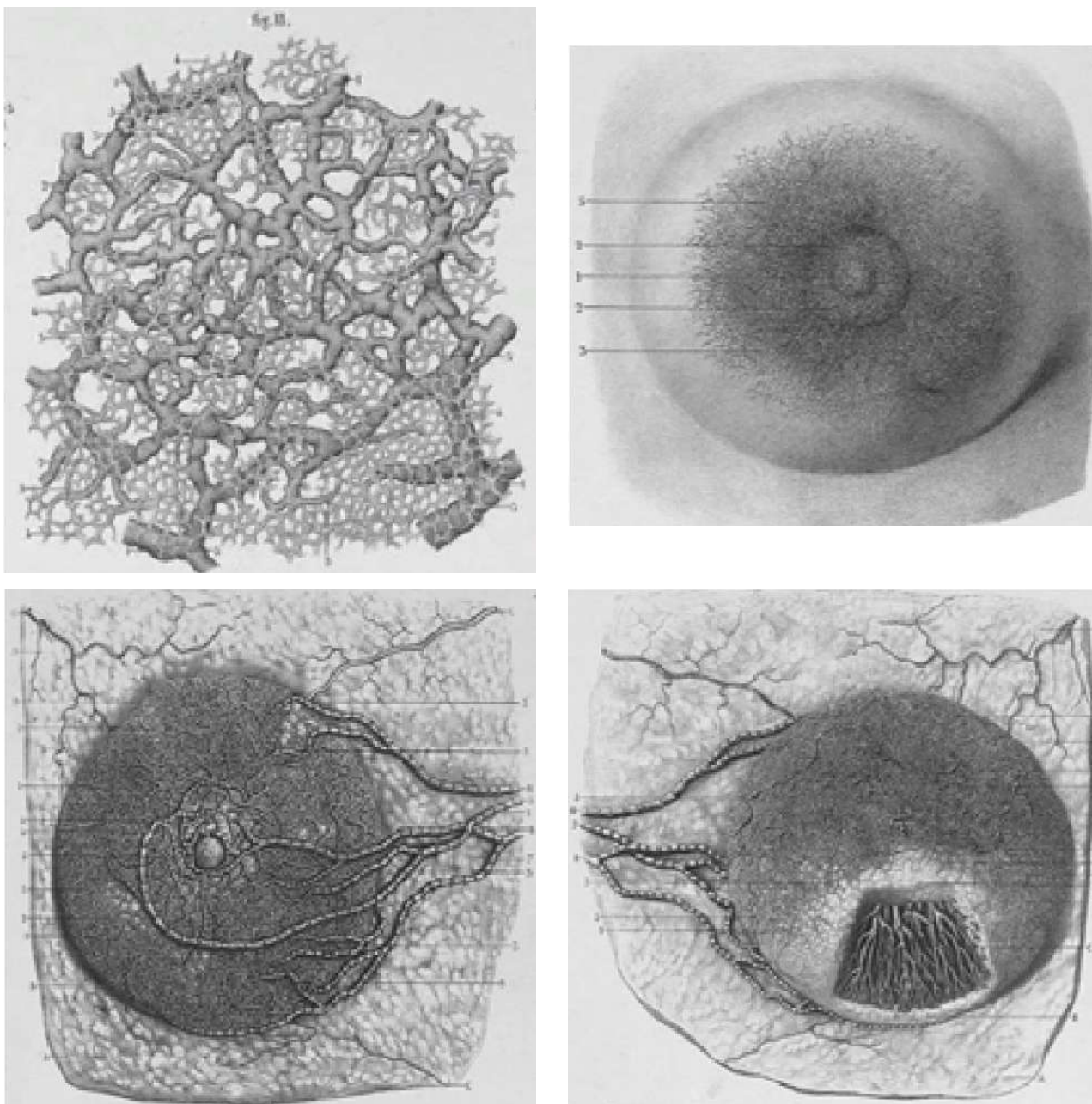


Рис. 2. Иллюстрации Саппея: А — плотная околодольковая сеть лимфатических сосудов паренхимы молочной железы; Б — диаграмма подареолярного лимфатического сплетения; В, Г — лимфатические сети молочной железы в период лактации

дареолярное сплетение. Также не было устоявшегося мнения о постоянстве подареолярного сплетения. П.А. Мхеидзе, в противоположность всем остальным исследователям, считал, что оно образуется не всегда, а только при наличии патологического процесса. А.Г. Чуревич (1952) отмечала, что подареолярное сплетение формируется из отводящих лимфатических сосудов кожи и паренхимы МЖ, что соответствует первому месту слияния поверхностных лимфатических сосудов МЖ с глубокими. Согласно её данным, подареолярное сплетение начинает формироваться под кожей соска и, распространяясь центробежно, продолжается за край ареолы. По мере удаления от соска размер петель

увеличивается, а форма становится разнообразней. Далее по ходу лимфатические сосуды анастомозируют и сливаются с другими лимфатическими сосудами. По мнению этого автора, так выглядит второе место слияния поверхностных и глубоких лимфатических сосудов МЖ.

Изучение происхождения, анатомотопографического взаимоотношения и количества путей оттока лимфы от МЖ прошло несколько этапов. В начале считали, что существует только один путь лимфооттока от МЖ. И. Захаров (1830) писал, что отводящие лимфатические сосуды МЖ впадают в подмышечные лимфатические узлы. Саппей также обнаружил лишь один путь оттока лимфы от МЖ к подмышечным лимфатическим



узлам. Подареолярное лимфатическое сплетение сам Саппей считал единственным местом, где соединяются глубокие и поверхностные лимфатические сосуды МЖ. Л. Гайденгейн (1889) доказал наличие путей лимфооттока, помимо подмышечного, а румынский анатом Димитрие Герота (1897) попытался уточнить направление дополнительных путей оттока и объяснить их клиническое значение. Д. Герота (1896) заменил метод инъекции ртути в лимфатические сосуды на введение посредством тонкой стеклянной трубочки смеси берлинской лазури со скипидарным маслом [2]. Таким образом он обнаружил лимфатический путь от МЖ к печени и поддиафрагмальным лимфоузлам по передней брюшной стенке. Арнольд (1844) и Г.Ф. Иванов (1949) считали, что существует два направления хода отводящих лимфатических сосудов: к подмышечным и к грудным лимфатическим узлам. Последние расположены по ходу внутренней грудной артерии и одноименной вены. А.С. Резвов (1860) указывал три пути оттока лимфы от МЖ: к подмышечным, передним средостенным и к грудным лимфатическим узлам. Также три пути лимфооттока описывал Уильям Крукшенк (1794) [2]. Помимо подмышечного и грудного пути, он выделял подключичный путь. Достаточно подробное описание подключичного пути тока лимфы от МЖ дано в работе П.А. Резвякова (1908). Применительно к клинической медицине очень важны исследования П.А. Резвякова и Н.Д. Бушмакина (1910), которые указывали на то, что некоторые поверхностные лимфатические сосуды медиальной части МЖ направляются к другой МЖ, где включаются в лимфоотток к противоположным лимфоузлам подмышечной группы. Таким образом объясняется известное из клинической практики метастазирование рака одной МЖ во вторую и в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы.

Grant и соавт. (1953) исследовали лимфатическую систему МЖ на образцах, удаленных во время радикальной мастэктомии, вместо человеческих тел. Он использовал синий краситель Эванса и результаты опыта совпали с данными Саппея [2]. Однако в 1959 Turner-Warwick, используя образцы после мастэктомии, вводил различные комбинации красителей и радиоактивных веществ в ткань МЖ, чтобы выявить лимфатические пути [3]. Он обнаружил лимфатические пути, идущие напрямую к подмышечным лимфоузлам, минуя подареолярное лимфатическое сплетение. Используя радиоактивное коллоидное золото, он также показал, что лимфатические сосуды, формирующиеся в каждом квадранте МЖ, могут достичь внутренних лимфатических узлов МЖ. Таким образом, Turner-Warwick отметил возможность, что Сап-

пей и Grant и соавт. использовали неселективные методы, тем самым преувеличив роль подареолярного лимфатического сплетения в системе лимфооттока МЖ [3].

С того времени, как Turner-Warwick опубликовал свою работу, изучение морфологических аспектов лимфатической системы МЖ требовало использования новых методов, способных достоверно и селективно демонстрировать лимфатические сосуды. Suami и соавт. внедрили метод, позволяющий исследовать лимфатические сосуды на свежем трупном материале взрослых людей [4]. Они использовали оксид свинца (Pb3O4), сухое молоко для поддержания суспензии и горячую воду. Сравнение метода с классическим методом инъекции ртути (Nuck, 1692) и с методом использования берлинской лазури (Gerota, 1896) показало, что метод имеет некоторые преимущества, позволяющие более точно и селективно демонстрировать лимфатические пути [2]. Suami и соавт. в своих исследованиях описали лимфатические сосуды передней грудной стенки, формирующиеся в межреберьях, парастернально и в области ареолы [5]. Эти сосуды проходили к подмышечной впадине, минуя субареолярное сплетение [5]. Эта находка вместе с данными Turner-Warwick расходится с классическим мнением Саппея о том, что все лимфатические сосуды МЖ проходят через субареолярное сплетение, прежде чем идут к подмышечным лимфоузлам.

#### **Анатомия и топография лимфатической системы молочной железы и субареолярного лимфатического сплетения Саппея**

Сведения литературы об отводящих лимфатических сосудах МЖ и регионарных лимфоузлах показали, что многочисленные авторы не могли сойтись во мнении, во-первых, по поводу того, где сливаются отводящие лимфатические сосуды, во-вторых, по поводу путей оттока лимфы от МЖ.

На современном этапе развития анатомии, морфологии и лимфологии принято считать, что лимфатические сосуды МЖ могут быть разделены на две группы: лимфатические сосуды кожи МЖ и лимфатические сосуды паренхимы железы [6]. Лимфатические капилляры, расположенные в коже и премаммарной клетчатке, образуют поверхностное ареолярное сплетение. В самой железе по ходу протоков и кровеносных сосудов формируются лимфатические капиллярные сети, переходящие в сплетения во внутривидольковой и околожелезистой клетчатке. Отводящие лимфатические сосуды поверхностного ареолярного сплетения анастомозируют с лимфатическими сосудами глубокого ареолярного сплетения [6].



Далее формируются отводящие лимфатические сосуды более крупного калибра, которые идут вдоль наружного края большой грудной мышцы и интрафасциально и формируют основные пути оттока лимфы от МЖ. По пути отводящие лимфатические сосуды формируют многочисленные анастомозы с кожными лимфатическими сосудами и лимфатическими сосудами подкожной жировой клетчатки на передней брюшной стенке, с лимфатическими сосудами противоположной МЖ, межреберных промежутков.

Основным путем лимфооттока от МЖ считается группа подмышечных лимфатических узлов. При блокаде подмышечных лимфатических сосудов множественными метастазами усиливается окольный отток лимфы. По подключичному пути лимфа отводится в подключичные лимфоузлы, откуда лимфа оттекает в надключичные и шейные узлы. Один из надключичных лимфоузлов является «сторожевым» узлом в процессе метастазирования, что объясняет возможность метастазирования рака молочной железы (РМЖ) в надключичные и глубокие шейные узлы при интактной подмышечной области. Также лимфоток может усиливаться в парастеральном направлении в узлы по ходу внутренних грудных артерий и вен, откуда лимфа оттекает в вышележащие парастеральные узлы и далее — в подключичный и надключичный лимфатические коллекторы. Интрапекторально в межмышечные и подключичные узлы, и транспекторально — сквозь толщу большой грудной мышцы. При блокаде основного пути оттока важное диагностическое значение имеет путь оттока в контрлатеральные подмышечные лимфоузлы, что является морфологической основой метастазирования злокачественной опухоли из первичного очага в одной МЖ в другую. Не меньшее значение имеет путь Герота, по которому лимфа может оттекать сначала через сосуды предбрюшинной клетчатки, проходя затем в сосуды средостения, откуда далее оттекает по венозной связке в печень, а также по эпигастральным лимфатическим сосудам подкожножировой клетчатки вдоль прямых мышц живота в паховые лимфоузлы.

### **Значение лимфатической системы молочной железы в метастазировании рака**

Согласно мировой статистике в 2020 г. зарегистрировано 2,3 млн женщин с диагнозом РМЖ, при этом смертность составила 6,9 % [7]. Около 95 % случаев РМЖ наблюдается у женщин старше 40 лет [8]. Известно, что РМЖ способен к метастазированию в различные органы, чаще всего в кости, легкие, печень, мозг [9]. Существует множество работ, посвященных классическим путям оттока лимфы от МЖ и,

соответственно, классическим путям лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей МЖ. Так в монографии Г.М. Иосифова (1930) представлено описание лимфотока в разные группы лимфатических узлов с превалированием подмышечного лимфатического коллектора. Многочисленные анатомические и топографические работы, изучавшие строение МЖ, сыграли большую роль в понимании клинических аспектов лимфотока в МЖ. Например, установлено, что глубокое ареолярное сплетение анастомозирует с поверхностными кожными лимфатическими сосудами, что объясняет раннюю инфильтрацию кожных сосудов при метастазировании [10, 11]. И.И. Широкогоров (1934) пишет, что миграция опухолевых клеток может проходить по лимфатическим сосудам, идущим по ходу артерии МЖ, в большую грудную мышцу, на внутреннюю поверхность грудной клетки, в лимфатические узлы, плевру, легкие, печень.

Помимо описания типичных путей лимфогенного метастазирования следует отметить работу И.С. Белозера (1926), который описал два ряда лимфатических узлов. Первый ряд находится между межреберными мышцами и внутригрудной фасцией в области межреберных промежутков рядом с внутренней грудной артерией и веной, отдающими ветви к МЖ. Второй ряд располагается между внутригрудной фасцией и париетальной плеврой. Такое топографо-анатомическое соотношение имеет большое значение в свете метастазирования и распространения воспалительного процесса из мягких тканей грудной клетки в средостение и обратно. Клинические данные свидетельствуют о наличии такого пути распространения метастазов.

Актуальным по-прежнему остается вопрос о роли подареолярного лимфатического сплетения в процессе лимфогенного метастазирования РМЖ, поскольку является определяющим при решении вопроса о сохранении сосково-ареолярного комплекса при мастэктомии по поводу РМЖ [12, 13]. С одной стороны, имеются сведения, указывающие на существование лимфатического дренажа от паренхимы МЖ к подареолярному сплетению Саппея и к подмышечным лимфатическим узлам [1, 2, 15, 16]. С другой стороны, имеются работы, авторами которых установлено, что лимфатический дренаж в МЖ осуществляется напрямую к подмышечным лимфатическим узлам, минуя подареолярное сплетение [3, 5, 16]. Показано также, что лимфатическая система непосредственно сосково-ареолярного комплекса может формировать путь оттока лимфы в парастеральные лимфатические узлы, а конкретно — в лимфатический узел на уровне пятого межреберья в предфасциальном клетчаточном пространстве между внутригрудной фас-

цией и внутренними межреберными мышцами [15]. Далее с током лимфы метастаз может распространяться в надключичные и шейные узлы, не затрагивая подмышечной области.

### **Классические аспекты и редкие примеры лимфогенного метастазирования рака молочной железы**

Приблизительно 70 % женщин, которые умерли от РМЖ, имели метастазы в костях [17]. Считается, что метастазирование в кости происходит преимущественно гематогенным способом [18], что также известно для метастазирования в органы центральной нервной системы [19]. Несмотря на это, тесная топографическая и функциональная связь лимфатической системы МЖ с сосудистым руслом становится морфологической основой для патоморфогенеза отдаленных метастазов, например, через парастернальный лимфатический бассейн к надключичному сторожевому лимфоузлу и далее — интрамедуллярно в позвонки шейного [20, 21], грудного [22], а также поясничного и крестцового [23] отделов позвоночного столба. Такой механизм точнее будет назвать смешанным путем метастазирования, тем не менее выявление метастатического поражения лимфатических узлов конкретной группы является ступенью терапевтической тактики.

Схожий лимфогематогенный механизм метастазирования имеет место в распространении метастазов по пути Герота в печень. В клинической практике трудно доказать, каким именно путем произошло метастазирование в печень. Множество сообщений о метастазировании в печень, как правило, затрагивает гематогенный путь, однако известны редкие сообщения с достоверными доказательствами лимфогенного распространения, полученными с помощью предоперационной визуализации [24].

Хорошо известно, что через лимфатические сосуды средостения РМЖ может метастазировать в легкие и бронхи [25]. Развитие канцероматозного лимфангита в данном случае обусловлено топографической ролью лимфатических сосудов верхнемедиального квадранта МЖ, имеющих на своем пути коллекторы в виде лимфоузлов из парастернальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп. Диагностирование этого направления метастазирования может быть затруднено в связи с возможностью поставить ложный диагноз — первичная опухоль средостения [26]. Сам факт метастаза в легкие не является редкостью, однако возможны отдаленные последствия. Раковые клетки МЖ способны выживать и оставаться в регионе метастатического распространения в неактивном состоянии. Этот феномен повлек за собой клинические случаи,

например, в виде развития позднего эндобронхиального метастаза более чем через 10 лет с момента мастэктомии [27] или в виде аденокарциномы в левой нижней доле легкого спустя 23 года после мастэктомии, что, в свою очередь, привело к левой нижней лобэктомии и лимфодиссекции средостения [28].

Наличие метастазирования в контрлатеральную МЖ и в соответствующие регионарные лимфоузлы противоположной к первичной опухоли стороны не вызывает сомнений, однако клиничко-топографический аспект некоторыми авторами рассматривается по-разному: либо как отдаленное метастазирование, либо как локально распространенная опухоль [29]. До сих пор точно не установлено о преимущественном пути метастазирования данной локализации метастаза [30], однако топографические особенности лимфооттока в области передней грудной стенки позволяют нам предполагать наличие лимфогенных метастазов. В любом случае, выделяется синхронное метастазирование контрлатеральных подмышечных узлов, то есть обнаруженное во время первичной диагностики, и метахронное метастазирование — рецидив после первичного лечения. Чаще всего первичным очагом опухоли является медиальная часть ипсилатеральной МЖ. Особенности такого метастазирования приводят к затруднению различения метастаза и вновь появившейся первичной опухоли. Синхронное метастазирование представляет сложности в плане дифференциального диагноза: рак ипсилатеральной МЖ, рак контрлатеральной МЖ, злокачественные опухоли в других дистантных органах или первичная малигнизация структур подмышечной области — вот пути диагностического поиска в таком случае [31]. Метахронное же метастазирование распространено чаще и обычно связывается с травматизацией лимфатического дренажа в области оперативного вмешательства по поводу первичной опухоли [29, 30]. Участие лимфатических путей в метастазировании РМЖ сказывается не только в поражении классических органов-мишеней. Принципы организации лимфангиоархитектоники МЖ могут послужить основой для редких клинических находок. Согласно описанным выше особенностям, лимфогенный метастаз способен распространяться по передней брюшной стенке в составе пути Герота, доходя вплоть до паховых лимфатических узлов. Однако существуют сообщения о клинических случаях метастазирования не только в ипсилатеральную паховую группу, но и в контрлатеральную, что представляет интерес [32]. В рамках топографо-анатомического обоснования лимфогенного метастазирования была показана принципиальная возможность кожного метастазирования через отводящие лимфатические со-



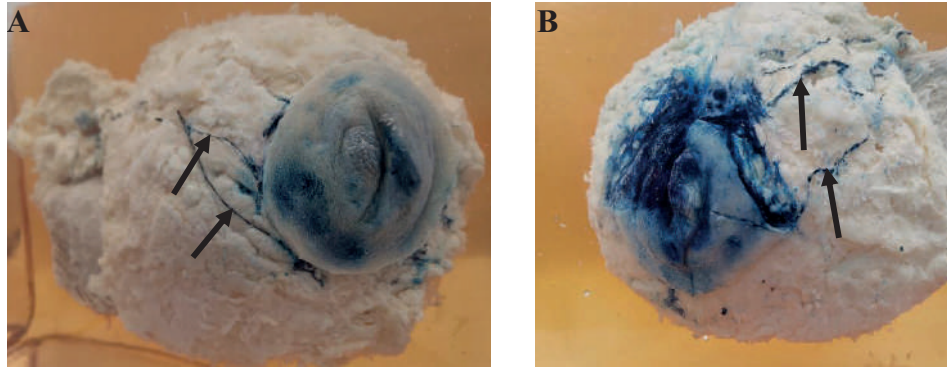


Рис. 3. А — препарат правой молочной железы с инъецированными синим красителем Эванса лимфатическими сосудами (указано стрелкой); В — препарат левой молочной железы с инъецированными синим красителем Эванса лимфатическими сосудами. На отпрепарированном участке ареолы видна густая сеть лимфатических сосудов подареолярного лимфатического сплетения и лимфатические сосуды молочной железы, подходящие к сплетению (указано стрелкой)

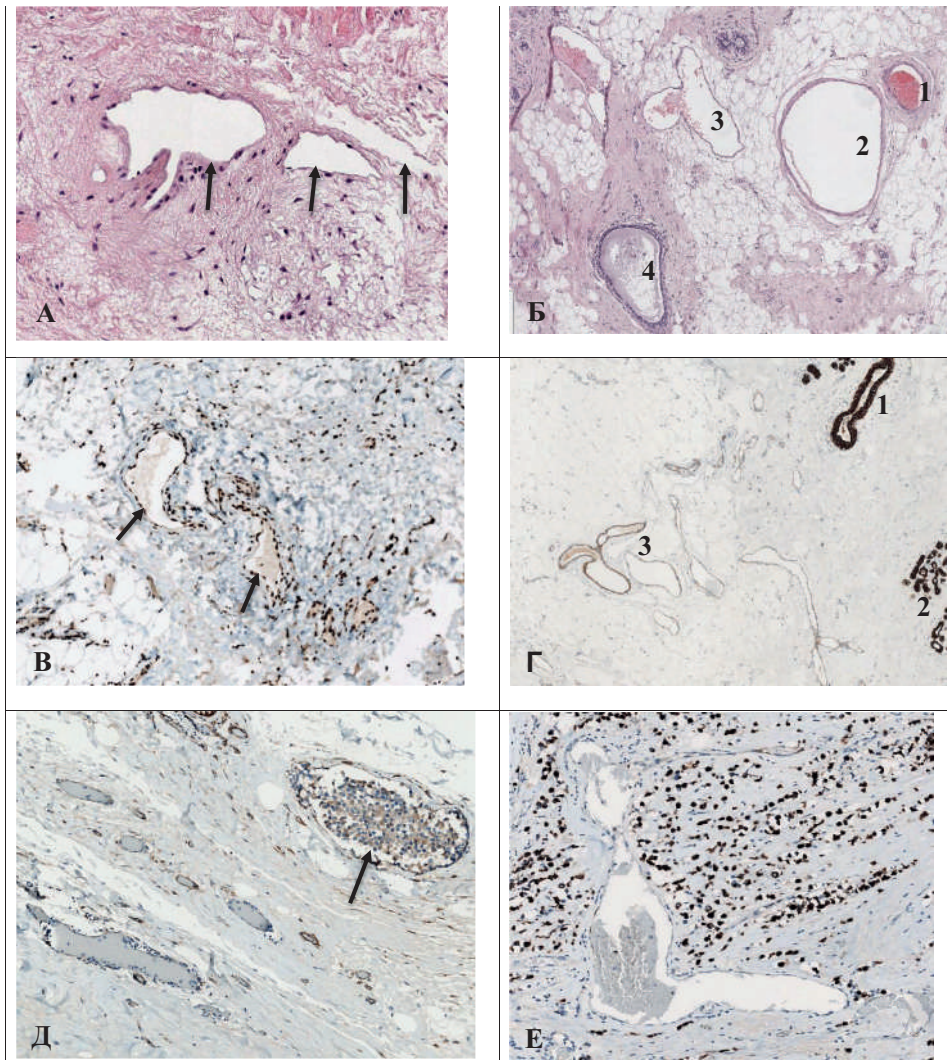


Рис. 4. Лимфангиоархитектоника молочной железы. А — лимфатические капилляры (указано стрелкой) в подареолярной зоне МЖ с раком МЖ без метастазов. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 100; Б — кровеносные и лимфатические сосуды в междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 70: 1 — артериола, 2 — лимфатический сосуд, 3 — лимфатический капилляр, 4 — междольковый млечный проток; В — экспрессия подопланина в эндотелии лимфатических капилляров (указано стрелкой). Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к белку подопланину (D2-40). Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 100; Г — протоково-дольковая единица и сеть лимфатических капилляров в вокругдольковой соединительной ткани. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к панцитокератину (panCK AE1/AE3). Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 40: 1 — млечный проток, 2 — долька молочной железы, 3 — сеть лимфатических капилляров; Д — опухолевый эмбол (указано стрелкой) в лимфатическом сосуде подареолярного сплетения. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к Е-кадгерину, Ув. 100; Е — лимфатический капилляр, сдавленный опухолью. В опухолевых клетках видна экспрессия транскрипционного фактора GATA3. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к транскрипционному фактору GATA3. Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 70.

суды МЖ, связанные анастомозами с кожными лимфатическими сосудами. Интересным случаем представляется редкая форма метастазирования в кожу головы, выглядящая в виде неподвижной, твердой массы цвета кожной пигментации, но лишенной волосяного покрова, болезненной при нажатии, и диаметр 1,5–2,5 см [33].

Нами проведено исследование, чтобы выявить подареолярное сплетение Сапшея, показать его связь с лимфатической системой паренхимы МЖ и процессом метастазирования при РМЖ. Исследование проводилось на архивном материале из депозитария НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Исследован материал от 86 пациенток с верифицированным РМЖ (Неспецифицированный инвазивный (протоковый) рак/*Invasive ductal carcinoma of no special type*) тройного негативного молекулярно-биологического подтипа, полученный после радикальных мастэктомий и секторальных резекций с лимфодиссекцией. До операции пациентки не получали неoadъювантной терапии. В выборку включены опухоли, локализованные в центральных отделах МЖ на пересечении квадрантов в непосредственной близости от подареолярной области. Случаи с метастазами в подмышечные лимфатические узлы и без метастазов анализировались отдельно. Для гистологического исследования проводили забор кусочков ткани МЖ из субареолярной области. Была выполнена цветная лимфография 4-х пар МЖ, методом наливки синего красителя Эванса в лимфатические сосуды МЖ [34, 35]. Это позволило визуализировать на макроскопическом уровне сеть лимфатических сосудов подареолярного сплетения (рис. 3). На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, в подареолярной зоне выявлялись лимфатические капилляры преимущественно щелевидной формы, расположенные в составе триад вместе с артериолой и венулой (рис. 4).

Также триады визуально определялись в соединительной ткани, окружающей млечные протоки. Для уточнения гистотопографии лимфатических капилляров проводили иммуногистохимическое исследование с помощью антител к подопланину (D2-40), специфичному для лимфатического эндотелия, и к низкомолекулярному цитокератину AE1/AE3 (panCK), который экспрессируется в эпителии протоково-дольковой единицы (ПДЕ) МЖ. При РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах с помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к транскрипционному фактору GATA3, положительная экспрессия которого описана при карциноме МЖ [36], были выявлены раковые эмболы в лимфатических сосудах подареолярной зоны МЖ, которые являют-

ся признаком лимфогенного метастазирования. Нередко можно было наблюдать эктазированные лимфатические капилляры, сдавленные массивом опухолевых клеток, что свидетельствует о возможности развития лимфостаза в МЖ, который может оказать влияние на процесс метастазирования.

Совокупность полученных результатов позволила комплексно оценить лимфангиоархитектонику подареолярного сплетения МЖ и показать его участие в процессе лимфогенного метастазирования в подмышечные лимфатические узлы, что дает важные сведения для диагностики и прогнозирования возможных путей метастазирования РМЖ, локализованного в центральных отделах МЖ. Высокая степень вероятности метастазирования РМЖ в подмышечные лимфатические узлы продемонстрирована также для РМЖ, локализованного в верхнем наружном квадранте [37].

### Заключение

Таким образом, в настоящей работе рассмотрены исторические аспекты изучения лимфатической системы МЖ, особенности анатомии и топографии путей лимфооттока на основании данных современных исследований и некоторые вопросы лимфогенного метастазирования на примере клинических случаев РМЖ, описанных в литературе, и результатов собственного исследования. На макроскопическом и гистологическом уровнях с использованием ИГХ методов подтверждена гистотопографическая связь внутриорганного лимфатического русла МЖ и подареолярного лимфатического сплетения, выявлены признаки перикапиллярной инвазии опухолевых масс, что свидетельствует о вовлечении подареолярного лимфатического сплетения в процесс лимфогенного метастазирования при РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах.

Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что точная идентификация путей лимфогенного метастазирования с применением комплексных современных методов морфологического анализа определяет объем оперативного вмешательства.

#### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Участие авторов*

Мнихович М.В., Безуглова Т.В. — концепция и дизайн исследования;

Мнихович М.В., Ширипенко И.А. — сбор и обработка материала;



Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М. — написание текста;

Ерофеева Л.М., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В. — редактирование.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Sappey PC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés (In French). Paris: Adrien Delahaye. 1874;237. Available from: [https://archive.org/details/BIUSante\\_01562/page/n7/mode/2up](https://archive.org/details/BIUSante_01562/page/n7/mode/2up).
- Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. *Clin Anat*. 2009;22(5):531-6. doi:10.1002/ca.20812.
- Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg*. 1959;46:574-82. doi:10.1002/bjs.18004620004.
- Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):982-991. doi:10.1097/01.prs.0000277995.25009.3e.
- Suami H, Pan WR, Mann GB, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):863-71. doi:10.1245/s10434-007-9709-9.
- Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):529-35. doi:10.1007/s10549-009-0578-8.
- Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: В 2-х т./ Под общ. ред. акад. Ю.М. Лопухина. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001;(1):832. (Серия «XXI век») [Sergienko VI, Petrosyan EA, Frauchi IV. Topographic anatomy and operative surgery: In 2 vol. Ed. by acad. Lopukhin YuM. M.: GEOTAR-MED. 2001;(1):832(ill.) - (Series «XXI century») (In Russ.)].
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance* [Internet]. 2019:9-29 [cited Aug 13, 2022]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_2](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2).
- Fahad Ullah M. Breast cancer: current perspectives on the disease status. breast cancer metastasis and drug resistance [Internet]. 2019:51-64 [cited Aug 13, 2022]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6\\_4](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4).
- Николаев А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016:410-414 [Nikolaev AV. Topographic anatomy and operative surgery: a textbook. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2016:410-14 (In Russ.)].
- Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Под ред. 1 В.В. Кованова. — 4-е изд., дополнен. М: Медицина. 2001:130-132 [Operative surgery and topographic anatomy. Ed. by 1 Kovanov VV. M: Medicine. 2001;(4th ed., suppl.):130-132 (In Russ.)].
- Сотников А.А., Байтингер В.Ф. Клиническая анатомия сосково-ареолярного комплекса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2006;2(17):22-27 [Sotnikov AA, Bajtinger VF. Clinical anatomy of the nipple-areolar complex. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2006;2(17):22-27 (In Russ.)]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11773654>.
- Ку克林 И.А., Лалетин В.Г., Зеленин В.Н., Манькова Т.Л., Курьянов М.Э. О возможности сохранения сосково-ареолярного комплекса при мастэктомии. «Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии». 2004;3:24-29 [Kuklin IA, Laletin VG, Zelenin VN, Mankova TL, Kuryanov ME. On the possibility of preserving the nipple-areola during mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2004;3:24-29 (In Russ.)]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20024326>.
- Клиническая анатомия сосково-ареолярного комплекса молочной железы человека: автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: код спец. 14.00.02. Минаева Ольга Леонидовна. Красноярск. 2008:21 [Minaeva OL. Clinical anatomy of the nipple-areolar complex of the human breast: abstract of cand. med. sci. diss.: special. code. 14.00.02. Krasnoyarsk. 2008:21 (In Russ.)]. Available from: 01004064878.pdf.
- Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Journal of Surgical Oncology*. 2009;100(2):100-5. doi:10.1002/jso.21308.
- Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, et al. Bone metastasis of breast cancer. breast cancer metastasis and drug resistance. 2019:105-29. doi:10.1007/978-3-030-20301-6\_7.
- Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):92-101. doi:10.1177/107327481201900203.
- Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol*. 2005;167(4):913-20. doi:10.1016/S0002-9440(10)61180-7.
- Ozturker C, Sivrioglu AK, Sildiroglu HO, et al. Breast cancer presenting with intramedullary cervical spinal cord metastasis. *Spine J*. 2016;16(7):e463-464. doi:10.1016/j.spinee.2016.01.018.
- Choi HC, Yoon DH, Kim SC, et al. Two separate episodes of intramedullary spinal cord metastasis in a single patient with breast cancer. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48(2):162-5. doi:10.3340/jkns.2010.48.2.162.
- Kawamoto T, Yamashita T, Kaito S, et al. Intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer mimicking delayed radiation myelopathy: detection with (18)F-FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(2):169-70. doi:10.1007/s13139-015-0344-2.
- Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metastasis. A clinicopathological study of 13 cases. *J Neurosurg*. 1985;62(2):227-33. doi: 10.3171/jns.1985.62.2.0227.
- Tokisawa H, Aruga T, Kumaki Y, et al. Metastasis of breast cancer to liver through direct lymphatic drainage: a case report. *J Int Med Res*. 2021;49(12):3000605211064793. doi:10.1177/03000605211064793.
- Chen H, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. The epidemiology of lung metastases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:723396. doi:10.3389/fmed.2021.723396.
- Yamashita T, Watahiki M, Asai K. Mediastinal metastasis of breast cancer mimicking a primary mediastinal tumor. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925275. doi:10.12659/AJCR.925275.
- Çoşğun İG, Kaçan T, Erten G. Late endobronchial pulmonary metastasis in a patient with breast cancer. *Turk Thorac J*. 2018;19(2):97-9. doi:10.5152/TurkThoracJ.2017.17021.

28. Yabuuchi Y, Nakagawa T, Shimanouchi M, et al. A case of pulmonary metastasis of breast cancer 23 years after surgery accompanied with non-tuberculous mycobacterium infection. *Case Rep Oncol.* 2020;13(3):1357–63. doi:10.1159/000511072.
29. Gingerich J, Kapenhas E, Morgani J, et al. Contralateral axillary lymph node metastasis in second primary Breast cancer: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;40:47–9. doi:10.1016/j.ijscr.2017.08.025.
30. Lakshmi HN, Sharma M, Puj KS, et al. Contralateral axillary metastasis in breast carcinoma: case report and review of literature. *Niger J Surg.* 2021;27(1):84–6. doi:10.4103/njs.NJS\_9\_20.
31. Song MW, Ki SY, Lim HS, et al. Axillary metastasis from occult breast cancer and synchronous contralateral breast cancer initially suspected to be cancer with contralateral axillary metastasis: a case report. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):418. doi:10.1186/s12905-021-01569-x.
32. Kimoto T, Kohno N, Okamoto A, et al. A case of contralateral inguinal lymph node metastases from breast cancer. *Surg Case Rep.* 2021;7(1):99. doi:10.1186/s40792-021-01181-z.
33. Liu YF, Liu LY, Xia SL, et al. An Unusual case of scalp metastasis from breast cancer. *World Neurosurg.* 2020;137:261–5. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.230.
34. Ганцев Ш.Х., Пухов А.Г., Татунов М.А., и др. Цветная лимфография для оценки перфузии лимфатических узлов ex vivo при раке молочной железы. *Вестник ЮрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура».* 2010.6(22):59-61 [Gantsev SK, Pukhov AG, Tatunov MA, et al. Coloured lymphographies for evaluation of perfusion of lymph nodes EX VIVO in patients with breast cancer. *Bulletin of the South Ural State University Series Education health physical culture.* 2010;6(182):59–61 (In Russ.)). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14646078>.
35. Шепетько М.Н., Папок В.Е., Короткевич П.Е. Цветовая интраоперационная детекция метастатических лимфатических узлов при тиреоидном раке. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2014.5(11):48-53 [Shepetko MN, Papok VE, Korotkevich PE. Intraoperative color detection of lymph nodes metastases in thyroid cancer. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2014.5(11):48-53 (In Russ.)). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22543294>.
36. Husni Cangara M, Miskad UA, Masadah R, et al. Gata-3 and Ki-67 expression in correlation with molecular subtypes of breast cancer. *Breast Dis.* 2021;40(S1):S27–31. doi:10.3233/BD-219004.
37. PD Beitsch, E Clifford, P Whitworth, et al. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J.* 2001;7(4):219–23. doi:10.1046/j.1524-4741.2001.20120.x.

Поступила в редакцию 02.03.2023

Прошла рецензирование 10.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Мнихович Максим Валерьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, [mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru).

Ширипенко Иван Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.

Ерофеева Людмила Михайловна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>; SC 7003634121.

Безуглова Татьяна Васильевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Сидорова Ольга Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>.

Лозина Милена Владиславовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>.

\*Александр Вячеславович Романов, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>, [Leks.Romanov.MD@gmail.com](mailto:Leks.Romanov.MD@gmail.com).

\*Mnikhovich Maxim Valeryevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, email: [mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru).

Shiripenko Ivan Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.

Erofeeva Lyudmila Mikhailovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>.

Bezuglova Tatyana Vasilievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Sidorova Olga Aleksandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>.

Lozina Milena Vladislavovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>.

\*Romanov Alexander Vyacheslavovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>, email: [Leks.Romanov.MD@gmail.com](mailto:Leks.Romanov.MD@gmail.com).



*В.И. Новик*

## Развитие клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

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

*V.I. Novik*

## Development of Clinical Cytology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

В статье описаны этапы развития клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на базе лаборатории экспериментальной морфологии и цитологии, проведенные научные исследования по цитологической диагностике опухолей различных локализаций, кратко изложены полученные результаты. Отмечен большой вклад лаборатории цитологии в подготовке специалистов по цитологической диагностике, а также научных кадров. Отмечены нерешенные проблемы и перспективы развития клинической цитологии.

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика; этапы развития; достижения и нерешенные проблемы

**Для цитирования:** Новик В.И. Развитие клинической цитологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии. 2023;69(4):778–787. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-778-787

The article describes the stages of development of clinical cytology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology, based on the laboratory of experimental morphology and cytology. The article presents the results of scientific research on cytological diagnosis of tumors of various localizations. It highlights the significant contribution of the cytology laboratory to the training of specialists in cytological diagnosis and the development of scientific personnel. The article also addresses unresolved issues and prospects for the development of clinical cytology.

**Keywords:** cytologic diagnosis; stages of development; achievements; and unresolved issues

**For citation:** Novik V.I. Development of clinical cytology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. *Voprosy onkologii*. 2023;69(4):778–787. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-778-787

Экспериментальная морфологическая лаборатория, называвшаяся сначала цитологическим отделением, была организована в 1928 г. академиком АМН СССР, профессором Николаем Григорьевичем Хлопиным. В течение первых 10 лет научно-исследовательская работа лаборатории была ориентирована на сравнительное изучение и установление гистогенеза нормальных и опухолевых тканей некоторых млекопитающих животных и человека методом тканевых культур.

Накопленный большим коллективом сотрудников опыт изучения свойств нормальных и опухолевых тканей, эволюционная трактовка большого фактического материала позволили Н.Г. Хлопину разработать учение о гистологической детерминации тканей, теорию дивергентного строения гистологических структур, разработать и сформулировать естественную эволюционную систему нормальных и опухолевых тканей, основанную на генетическом принципе. Результаты работ довоенного времени обобщены в монографиях Н.Г. Хлопина «Культура ткани» (1940) [1], «Общебиологические и экспериментальные основы гистологии» (1946) [2].

Ученик и последователь Н.Г. Хлопина — Владимир Емельянович Цымбал, возглавлявший лабораторию с 1939 по 1951 гг., продолжил прежнее направление исследования генеза тканей, однако преимущественным объектом исследования стали доброкачественные и злокачественные опухоли человека, на втором месте — экспериментальные и спонтанные опухоли животных.

С 1952 по 1955 гг. лаборатория была объединена с патологоанатомической лабораторией института, руководимой профессором Михаилом Федоровичем Глазуновым. В этот период изучалось влияние некоторых опухолеродных вирусов (вирус папилломы Шоупа, саркомы Рауса) на растущие в культурах ткани кролика.

В 1955 г. лабораторию вновь возглавил Н.Г. Хлопин, и она была названа лабораторией экспериментальной морфологии. Н.Г. Хлопин осуществлял научное руководство проблемой «Лейкозы и опухолеподобные заболевания кровяной и кровеносной систем». Изучалось влияние на эксплантаты эндотелия лимфатических узлов, лейкоцитов и костного мозга сыво-



ротки крови лейкозных больных и бесклеточных экстрактов из лимфоцитов.

С 1961 по 1965 гг. обязанности заведующего лабораторией исполнял д. м. н. Михаил Павлович Птохов, который в 1965 г. был избран на должность заведующего лабораторией экспериментальной морфологии и цитологии. Более подробно этот период работы освещен в публикации М.П. Птохова «Итоги и перспективы работы лаборатории экспериментальной морфологии и цитологии» в сборнике, посвященном 40-летию НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [3].

С 1951 г. по инициативе директора института известного онкогинеколога проф. А.И. Сереброва лаборатории была поручена разработка вопросов клинической цитологической диагностики опухолей человека, необходимость которой была обусловлена непосредственными запросами клиники. Первые клинические цитологические исследования начал производить М.П. Птохов с 1953 г. Позднее к нему присоединились другие сотрудники: М.Г. Щербакова, Н.М. Чистова, И.Л. Юдковская, В.А. Журавлев (рис. 1, 2). Сначала эти исследования были малочисленными (всего 115 в 1953 г.), постепенно количество их возрастало и в последние годы выполняется до 30 тыс. цитологических исследований ежегодно.

В начале работы цитологической лаборатории разрабатывали способы получения материала для цитологического исследования, методы фиксации и окраски цитологических препаратов, регистрации исследований. Опробованы различные методы окраски мазков: гематоксилин и эозин, азур-эозин в различных модификациях (по Романовскому, по Лейшману, Май-Грюнвальд Гимза и др.), окраска по Папаниколау. Использовали различные методы микроскопии: световая микроскопия, фазовый контраст, люминесцентная микроскопия. Учитывая тинкториальные особенности разных тканей пришли к заключению, что для эпителиальных тканей наиболее подходит гистологическая окраска гематоксилин-эозином, для соединительнотканых образований — гематологическая окраска азур-эозиновыми красителями. Окраска по Папаниколау, первоначально разработанная для определения гормонального фона, не была признана как основная окраска для обычных цитологических исследований из-за избыточно сложного состава, требования немедленной влажной фиксации и большего времени окрашивания при отсутствии в большинстве случаев особых преимуществ.

В 60-х гг. под руководством проф. М.П. Птохова выполнены научные исследования и защищены кандидатские диссертации по диагностике опухолей основных локализаций с привлечением цитологического метода исследования: рака легкого (В.И. Иванов, 1960) [4], рака мочевого



Рис. 1. Доктор медицинских наук, профессор Михаил Павлович Птохов (1902-1982)



Рис. 2. Сотрудники цитологической лаборатории (1963 г.). Слева направо: Н.М. Чистова, М.Г. Щербакова, И.Л. Юдковская, В.А. Журавлев, М.П. Птохов

пузыря (В.Г. Кузьмин, 1965) [5], пигментных опухолей и рака кожи (Д.Б. Джумабаева, 1966) [6], опухолей костей (В.Ф. Сухарев, 1968) [7]. Цитологический метод исследования использован в диссертационных работах для определения опухолевых клеток в отпечатках и смывах брюшной полости при операциях по поводу рака прямой и сигмовидной кишки (В.И. Столяров, 1965) [9], в смывах из плевральной полости во время операций по поводу рака легкого (А.С. Барчук, 1967) [9], при контроле за лучевой терапией рака шейки матки (Е.К. Сариджалинская, 1967) [10]. Выполнены кандидатские диссертации по цитологической диагностике рака прямой и ободочной кишок (В.И. Новик, 1968)



[11], рака желудка (Л.Б. Клюкина, 1969) [12], поражений серозных полостей (Т.И. Курбатова, 1969) [13], новообразований яичников в процессе химиотерапии (В.А. Липова, 1970) [14].

Для этого этапа развития клинической цитологии было характерно широкое участие клиницистов в разработке цитологических проблем, причем они сами производили забор материала, приготовление препаратов и их просмотр. В этих первых работах определены возможности цитологического метода исследования в диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов, определено место клинической цитологии в комплексной диагностике этих опухолей. Характерной особенностью этих, как и последующих работ, явилось сопоставление результатов цитологических исследований с гистологическими данными и данными других клинических методов исследования, проведение гисто-цитологических сопоставлений с пересмотром препаратов и поиск особенностей цитологических картин при различных гистологических формах опухолей.

В 1976 г. под редакцией проф. А.С. Петровой и проф. М.П. Птохова опубликовано Руководство по цитологической диагностике опухолей человека [15].

В 1972 г. руководителем лаборатории стал д. м. н. Юрий Геннадиевич Пучков (рис. 3). Цитологическое направление продолжало успешно развиваться. Под руководством и консультацией Ю.Г. Пучкова выполнены диссертационные работы по цитологической диагностике опухолей мягких тканей (Г.И. Гафтон, 1978) [16], предстательной железы (А.В. Воробьев, 1982) [17], изменений бронхиального эпителия при раке легкого (Л.А. Красильникова, 1984) [18], опухолей молочной железы (М. Бодо, 1981 [19]; И.В. Мартынова, 1990 [20]), предрака и рака шейки и тела матки (В.И. Новик, 1991) [21] и др.

Для этого периода характерно внедрение в цитологические исследования методов цитохимии и морфометрии с целью объективизации цитологических данных. В конце 80-х гг. совместно с сотрудниками Государственного оптического института им. С.И. Вавилова выполнены работы по морфометрии и цитофотометрии ДНК с помощью анализатора микроизображений, в результате которых разработаны алгоритмы автоматизированной цитологической диагностики доброкачественных, предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки и эндометрия.

В 80-х гг. в лаборатории цитологии накоплен значительный опыт в области эксфолиативной, эндоскопической и аспирационной цитологической диагностики предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и систем. Это



Рис. 3. Доктор медицинских наук Юрий Геннадиевич Пучков (1924–2007)

позволило совместно с цитологическими лабораториями других учреждений (ОНЦ АМН СССР, МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РСФСР, НИИ онкологии МЗ Молдавской ССР, НИИ онкологии и радиологии Казахской ССР) в рамках комплексных работ задания ГКНТ СССР приступить к созданию онкоцитологических цитологических классификаций опухолей эндометрия, пищевода, злокачественных лимфом, которые были представлены в виде методических рекомендаций. Большое внимание в лаборатории было уделено также разработке вопросов цитологического скрининга предрака и рака шейки матки и эндометрия.

С 1990 г. руководителем лаборатории цитологии назначен, а затем избран по конкурсу, к. м. н. Алексей Алексеевич Никонов (рис. 4), с 1993 г. — д. м. н. Виктор Иванович Новик (рис. 5).

Этот период характеризуется освоением и внедрением в работу лаборатории компьютерных технологий. С 1993 по 2016 гг. велась компьютерная база данных цитологических исследований с применением системы FoxPro 6.0. Использованы коды топографии и морфологии Международной классификации опухолей (ICD-O) 10 пересмотра. В базу данных вводились результаты гистологических исследований и проводился ежегодный контроль качества цитологической диагностики с определением чувствительности, специфичности, процента ложноположительных, ложноотрицательных



Рис. 4. Кандидат медицинских наук Алексей Алексеевич Никонов



Рис. 5. Доктор медицинских наук Виктор Иванович Новик

заклучений и неинформативного материала. С 2016 г. используется лабораторная информационная система LabForce.

В 1994–1996 гг. совместно с лабораторией клинической цитологии РОНЦ (Москва) проводились исследования по телецитологии. В настоящее время осуществляются редкие сеансы телецитологии с некоторыми лабораториями Санкт-Петербурга, Великого Новгорода, Пскова и др. городов.

Знаменательным событием для цитологической службы было создание в 1992 г. Российской ассоциации клинических цитологов и вступление ее в Международную академию цитологии (IAC). Благодаря помощи Академии появилась возможность участвовать в работе международных семинаров по клинической цитологии, конференций и конгрессов цитологов, получать основные цитологические журналы («Acta Cytologica», «Analytical and Quantitative Cytology and Histology»), ознакомиться с организацией цитологической службы и подготовкой специалистов по клинической цитологии за рубежом. В 1993 г. на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проф. Вид проводил экзамен IAC на получение международного сертификата цитотехнолога по гинекологии для российских цитологов.

Основными научными направлениями исследований лаборатории в этот период были следующими: 1) совершенствование метода цитологической диагностики предопухолевых состояний и злокачественных новообразований путем проведения контроля качества цитологических исследований и использования дополнительных методов (цитохимия, иммуноцитохимия); 2) оценка значения метода компьютерной морфоденситометрии и определения плоидности ДНК ядер опухолевых клеток с помощью анализа изображений (image analysis) для дифференциальной цитоморфологической диагностики, определения прогноза заболевания и оценки эффективности лечения онкологических больных.

В 2001–2003 гг. в лаборатории цитологии совместно с сотрудниками онкопедиатрического отделения НИИ онкологии проводилась работа на тему «Цитологическая диагностика и прогнозирование течения опухоли Вильмса у детей». По результатам работы получен патент на изобретение (№ 2220416 от 27.12.2003 г.) [22], и опубликовано пособие для врачей [23]. Результаты этой работы, как и других работ, приводимых далее, более подробно изложены в нашей предыдущей публикации, посвященной 85-летию НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [24].

В 2003–2005 гг. также в сотрудничестве с онкопедиатрическим отделением НИИ онкологии в лаборатории цитологии проводилась научная работа на тему: «Цитологическая диагностика

и прогнозирование течения опухоли Юинга у детей». По результатам работы получен патент на изобретение (№ 2262105 от 10.10.2005 г.) [25] и разработана усовершенствованная медицинская технология «Оптимизация лечебной тактики при опухоли Юинга у детей» (рег. удост. № ФС-2006.171-У от 17.08.2006 г.) [26].

В 2005–2006 гг. в сотрудничестве с отделением биотерапии и трансплантации костного мозга проводилась работа на тему: «Значение ploидности ДНК в определении прогноза диссеминированной меланомы кожи и оценке эффективности лечения интерлейкином-2». Показана высокая прогностическая значимость ploидности опухоли в сочетании с другими факторами в определении продолжительности жизни у больных с диссеминированной меланомой кожи [27].

В 2006 г. совместно с сотрудниками СПбМА им. И.П. Павлова произведено изучение морфометрических данных и ploидности ДНК ядер клеток бронхиального эпителия при доброкачественных процессах и различных гистологических формах рака легкого на мазках, взятых при фибробронхоскопии от 42 пациентов. Установлены определенные различия в средних показателях площади и содержания ДНК между базальноклеточной гиперплазией, плоскоклеточной метаплазией и дисплазией, мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого, которые могут использоваться при проведении дифференциальной цитологической диагностики в трудных случаях [28].

Под руководством и соруководством В.И. Новика выполнен ряд диссертационных работ: цитологическая оценка папилломавирусной инфекции и связь ее с развитием дисплазии шейки матки (Л.И. Головина, 1994 [29], В.А. Голованова, 1998 [30]); гистологическое и цитологическое исследование морфогенеза эндометриоидной аденокарциномы тела матки (В.Н. Эллиниди, 2000) [31]; оценка ploидности опухолевых клеток как прогностического фактора течения серозной аденокарциномы яичников (В.А. Геворкян, 2006) [32]; дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака молочной железы с использованием денситоморфометрии (А.А. Михетько, 2006) [33]; клиничко-морфологические особенности и методы диагностики аденогенных карцином *in situ* шейки матки (А.А. Сидорук, 2009) [34]; оценка ploидности опухолевых клеток как прогностического фактора течения остеосаркомы у детей и подростков (Т.В. Андреева, 2014) [35]; цитоморфологическая диагностика рака молочной железы с использованием денситоморфометрии и иммуноцитохимии (А.В. Владимиров, 2016) [36]; использование современных методов цитологического исследования для совершенствования диагностики рака яичников и его рецидивов (С.А. Беляева, 2018) [37].

Помимо большой производственной и научной работы лаборатория цитологии оказывает значительную помощь органам здравоохранения в подготовке врачей цитологов. С 1963 г. в лаборатории прошли специализацию на рабочих местах более 600 врачей г. Ленинграда, Санкт-Петербурга, многих других городов нашей страны и ближнего зарубежья. Часто проводились лекции и практические занятия для врачей-цитологов г. Ленинграда и области, велась и ведется большая консультативная работа. Подготовлены и изданы пособия для врачей [38–43], учебные руководства в виде монографий по цитологическому скринингу и дифференциальной цитоморфологической диагностике рака шейки и тела матки, новообразований кожи [44–47]. Готовятся записи лекций и семинаров по другим разделам цитологической диагностики.

С 2016 по 2021 гг. заведующим лабораторией цитологии был к. м. н. Андрей Александрович Михетько (рис. 6).



Рис. 6. Кандидат медицинских наук Андрей Александрович Михетько (1971-2021)

В этот период значительное развитие в лаборатории получил метод иммуноцитохимических исследований с использованием современного автоматизированного устройства иммунопейнера «Ventana BenchMark GX», а также с внедрением клеточных блоков. Применение этих новых технологий позволило значительно расширить возможности цитоморфологической диагностики опухолей поджелудочной железы, пищевода, желудка и средостения при получении материала с помощью тонкоигольной биопсии под контролем эндосонографии [48, 49], а также опухолей других локализаций. К сожалению, скорпостижный уход из жизни А.А. Михетько



не дал возможности осуществления многих его начинаний и планов.

С 2021 г. обязанности заведующего лабораторией цитологии выполняет врач клинической лабораторной диагностики высшей категории Екатерина Леонидовна Якубо.

Оглядываясь в прошлое, можно отметить, что с начала основания лаборатории экспериментальной морфологии и цитологии с использованием культур тканей для определения гистогенеза опухолей по настоящее время произошли большие изменения в развитии морфологических исследований. Вопросы гистогенеза удалось решить с помощью иммуногистохимии и иммуноцитохимии. С другой стороны, метод культуры тканей нашел применение в иммуноонкологии для создания противоопухолевых вакцин.

Как видно из вышеизложенного, за 70 лет с начала осуществления цитологических исследований в нашем институте многие аспиранты, научные сотрудники и врачи внесли свой вклад в развитие этого метода. Однако многие нерешенные вопросы остались.

К сожалению, за это время клиническая цитология в нашей стране не смогла утвердиться как отдельная специальность. Официально клиническая цитология относится к специальности «Клиническая лабораторная диагностика». Однако в рамках этой специальности так и не удалось обеспечить полноценную первичную постдипломную подготовку специалистов по клинической цитологии, и, получив сертификат, врачи клинической лабораторной диагностики обязаны проходить дополнительную специальную подготовку по цитологии в других местах. На практике подготовка квалифицированных специалистов по цитологии в ординатуре, аспирантуре, докторантуре производится чаще всего в онкологических центрах по специальности «онкология». Введение специальности «клиническая цитология» или «онкоцитология» способствовало бы унификации процесса обучения и повышению его качества.

В последнее время настороженное отношение патологоанатомов к цитологической диагностике все чаще сменяется признанием этого метода. По существу, цитологическая диагностика — это морфологический метод исследования по материалу микробиопсий с помощью мазковой техники. Поэтому она является хорошим дополнением к патогистологическому исследованию и эти методы нельзя противопоставлять друг другу. Методика «клеточных блоков» является связующим «мостиком» двух методов. В ряде случаев, особенно при диагностике ранних форм злокачественных новообразований и предопухолевых состояний, применение цитологической

диагностики является более предпочтительным, чем биопсия с последующим гистологическим исследованием, т. к. цитологический метод является простым, малоинвазивным, менее затратным, более быстрым и в то же время достаточно точным (до 95 % правильных заключений) в руках квалифицированных специалистов.

Наибольшее распространение цитологический метод исследования нашел как метод скрининга рака шейки матки (РШМ). Вопросы цитологического скрининга рака шейки и тела матки наиболее активно разрабатывались и обсуждались в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, как и во всем мире, в 80–90 гг. прошлого века [21, 44, 45 и др.]. Всемирная организация здравоохранения, учитывая опыт проведения скрининга РШМ во многих странах мира, разработала ряд методических и организационных рекомендаций для проведения скрининга РШМ. Теоретически все вопросы цитологического скрининга РШМ были обсуждены и решены уже в то время. Установлено, что успешным может быть лишь организованный скрининг с утверждением социального заказа, поддерживаемого государством, определением и компьютерным учетом целевой группы здоровых женщин, подлежащих скринингу (25–65 лет), определением периодичности скрининга (3–5 лет), процента охвата женщин (80 % и более), разъяснительной работой среди женщин о целях и значении скрининга, прослеживанием и лечением выявленных пациентов. Эффективность скрининга прямо пропорциональна проценту охвата женского населения и уровню подготовки медицинских кадров. При неорганизованном, оппортунистическом скрининге процент охвата женщин может составлять до 30 % и ниже; до такого же уровня снижается и эффективность скрининга. Во многих странах, в т. ч. в России, цитологический скрининг является оппортунистическим.

Проблемы цитологического скрининга РШМ подробно обсуждались в наших недавних публикациях [50, 51 и др.].

Для улучшения результатов цитологического скрининга РШМ некоторые фирмы западных стран предложили метод жидкостной цитологии и автоматизированные системы для приготовления, окраски и оценки цитологических препаратов. Внедрение этих методов в практику здравоохранения России, начиная с 2013 г., сопровождалось беспрецедентно агрессивной рекламой и дискредитацией отечественных исследований. Было заявлено, что жидкостная цитология позволяет получить значительно более информативный материал по сравнению с традиционной цитологией и чувствительность ее в выявлении атипических изменений клеток значительно более высокая. Проведенные в на-



шей лаборатории сравнительные исследования жидкостной и традиционной цитологии не выявили существенных преимуществ жидкостной цитологии [52]. Наоборот, фиксация клеток в жидкости вызывает артификальные изменения клеток в виде уменьшения их размеров, образования трехмерных структур, что значительно затрудняет оценку степени выраженности атипии. Увеличение количества выявленных случаев с атипией клеток при жидкостной цитологии часто связано с ложноположительными цитологическими заключениями и заключениями об атипии неясного значения (ascus). Что касается информативности материала, то она в значительной степени зависит от опыта персонала, производящего взятие материала из шейки матки и цервикального канала. При отсутствии существенных достоинств основным недостатком жидкостной цитологии является высокая ее стоимость, по данным некоторых авторов в 10 и более раз превышающая стоимость традиционного метода. В такой же пропорции (до 3 %) [53] снижается и процент охвата скринингом женского населения, а значит и его эффективность в деле достижения конечной цели скрининга — уменьшения частоты РШМ и смертности от него. Можно надеяться, что победа здравого смысла позволит найти выход из этой тупиковой ситуации. Решить проблему может лишь всестороннее обсуждение, создание программы организованного цитологического скрининга РШМ и внедрение ее на выделенных территориях.

Что касается автоматизированных систем для цитологического скрининга РШМ, то в настоящее время ни одна из них не может заменить опытного цитотехнолога. Неуклонное развитие систем искусственного интеллекта позволяет надеяться, что такая система может быть создана в будущем при активном участии квалифицированных цитопатологов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хлопин Н.Г. Культура тканей. Л.: Медгиз, 1940:241 [Khlopin NG. Culture of tissues. L.: Medgiz. 1940:241 (In Russ.)].
2. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.: Издательство Академии наук СССР. 1946:491 [Khlopin NG. The General Biological and Experimental Bases of Histology, Academy of Sciences of the USSR Press, Moscow. 1946:49 (In Russ.)].
3. Птохов М.П. Итоги и перспективы работы лаборатории экспериментальной морфологии и цитологии. Глава в кн.: «Сорок лет деятельности ленинградского института онкологии Министерства здравоохранения СССР 1926-1966. Итоги научно-исследовательской, лечебной и организационной работы. Издательство «Медицина» Ленинградское отделение. 1966:84-88 [Ptohov MP. Results and prospects of the laboratory of experimental morphology and cytology. Chapter in the book: «Results of activities of the Leningrad institute of oncology of the Ministry of Health of the USSR over 40 years, 1926-1966. Results of scientific, therapeutic, and organizational work. Medicine, Leningrad Department. 1966:84-88 (In Russ.)].
4. Иванов В.И. Цитологическая диагностика рака легкого с использованием метода смыва бронхов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград, 1960 [Ivanov VI. Cytological diagnosis of lung cancer with the use of bronchoalveolar lavage [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad;1960 (In Russ.)].
5. Кузьмин В.Г. Эксфолиативная цитологическая диагностика опухолей мочевого пузыря. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград, 1965 [Kuzmin VG. Exfoliative cytological diagnosis of bladder tumors [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad;1965 (In Russ.)].
6. Джумабаева Д.Б. Цитологическое исследование в диагностике пигментных опухолей и рака кожи. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 1966 [Djumabaeva DB. Cytological research in diagnosis of pigmented tumors and a skin cancer. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Moscow. 1966 (In Russ.)].
7. Сухарев В.Ф. Клинико-цитологическая диагностика опухолей костей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1968 [Suharev VF. Clinical and cytological diagnosis of bone tumors. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1968 (In Russ.)].
8. Столяров В.И. Рецидивы рака прямой и сигмовидной кишки, причины возникновения, пути предупреждения и лечения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1965 [Stoljarov VI. Relapses of the rectum and sigmoid colon cancer: causes, prevention, and treatment. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1965 (In Russ.)].
9. Барчук А.С. Цитологическое исследование содержимого плевральной полости во время операции по поводу рака легкого. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1967 [Barshuk AS. Cytological examination of pleural cavity contents during surgery for lung cancer. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1967 (In Russ.)].
10. Сариджалинская Е.К. Динамика клинических изменений и их прогностическое значение при лучевом лечении больных раком шейки матки. Тбилиси. 1967 [Saridzhalinskaya EK. Dynamics of clinical changes and their prognostic significance in the radiotherapy of cervical cancer patients. Tbilisi. 1967 (In Russ.)].
11. Новик В.И. Цитологическая диагностика рака прямой и ободочной кишок. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1968 [Novik VI. Cytological diagnosis of a rectum and colon cancers. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1968 (In Russ.)].
12. Клюкина Л.Б. Цитологическая диагностика рака желудка. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1969 [Klukina LB. Cytological study of gastric cancer. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1969 (In Russ.)].

13. Курбатова Т.И. Дифференциальная диагностика клеточных элементов серозных жидкостей при опухолевых заболеваниях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1969 [Kurbatova TI. Differential diagnosis of cellular elements in serous effusions in tumor diseases. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1969 (In Russ.)].
14. Липова В.А. Цитоморфологическая характеристика клеточного состава серозных жидкостей при новообразованиях яичников в процессе химиотерапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Ленинград. 1970 [Lipova VA. Cyto-morphological characteristics of cellular composition of serous fluids in ovarian neoplasms during chemotherapy. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1970 (In Russ.)].
15. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека. Под ред. проф. А.С. Петровой и проф. М.П. Птохова. М., «Медицина». 1976:304 [Guidelines for cytological diagnosis of human tumors. Petrova AS, Ptohov MP, eds. Moscow:Medicine. 1976:304 (In Russ.)].
16. Гафтон Г.И. Возможности цитологической диагностики сарком мягких тканей (Клинико-цитоморфологические сопоставления). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1978 [Gafton GI. Possibilities of cytological diagnosis of soft tissue sarcomas (Clinical and cytomorphological correlations). [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1978 (In Russ.)].
17. Воробьев А.В. Возможности аспирационной и трепан биопсии в диагностике рака предстательной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1982 [Vorobjov AV. Possibilities of aspiration and punch biopsy in the diagnosis of prostate cancer. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1982 (In Russ.)].
18. Красильникова Л.А. Цитологическая характеристика реактивных изменений бронхиального эпителия при раке легкого. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1984 [Krasilnikova LA. Cytological characteristic of reactive changes of bronchial epithelium in lung cancer. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1984 (In Russ.)].
19. Бодо Миклош. Цитоморфологические и биометрические аспекты диагностики рака и предраковой пролиферации эпителия при дисгормональных дисплазиях молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1981 [Bodo Miklosh. Cytomorphological and biometric aspects of diagnosing cancer and precancerous epithelial proliferation in dysgormonal dysplasia of the mammary glands. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1981 (In Russ.)].
20. Мартынова И.В. Цитологический метод в скрининге и планировании лечения рака молочной железы. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ленинград. 1990 [Martynova IV. The Cytological method in breast cancer screening and treatment planning. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1990 (In Russ.)].
21. Новик В.И. Оптимизация цитологического скрининга предрака и рака матки и вопросы дифференциальной цитоморфологической диагностики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ленинград. 1990 [Novik VI. Optimisation of cytological screening of a precancerous conditions and a cancer of a uterus and issues in differential cytomorphological diagnosis. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Leningrad. 1990 (In Russ.)].
22. Новик В.И., Красильникова Л.А., Колыгин Б.А., Пунанов Ю.А. Способ цитологической диагностики и прогнозирования течения опухоли Вильмса у детей. Патент на изобретение № 2220416 от 27.12.2003 г., Заявка № 2001126678 от 01.10.2001 г. [Novik VI, Krasilnikova LA, Kolygin BA, Punanov YA. Method of cytological diagnosis and prognosis of Wilms' tumor in children Patent on invention № 2220416 dated 27.12.2003, Application № 2001126678 dated 01.10.2001 (In Russ.)].
23. Колыгин Б.А., Красильникова Л.А., Новик В.И. Оптимизация лечения опухоли Вильмса у детей. Пособие для врачей. СПб. 2003:19 [Kolygin BA, Krasilnikova LA, Novik VI. Optimization of Wilms' Tumor Treatment in Children: Physician's Handbook. Saint Petersburg. 2003:19 (in Russ.)].
24. Новик В.И. Лаборатория цитологии. В книге: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. СПб, Ладога. 2012:195-206 [Novik VI. Cytology laboratory. In: N.N. Petrov NMRC of Oncology: 85 years of service to healthcare. Saint Petersburg, Ladoga. 2012:195-206 (In Russ.)].
25. Новик В.И., Красильникова Л.А., Колыгин Б.А. Способ прогнозирования течения опухоли Юинга у детей. Патент на изобретение № 2262105 от 10.10.2005 г. [Novik VI, Krasilnikova LA, Kolygin BA. Method for predicting the course of juvenile osteochondrosis in children. Patent on invention № 2262105 dated 10.10.2005 (In Russ.)].
26. Колыгин Б.А., Пунанов Ю.А., Малинин А.П. и др. Оптимизация лечебной тактики при опухоли Юинга у детей. Усовершенствованная медицинская технология. СПб. 2006:32 [Kolygin BA, Punanov YA, Malinin AP, et al. Optimization of therapeutic tactics for Ewing's sarcoma in children. Advanced Medical Technology. Saint Petersburg. 2006:32 (In Russ.)].
27. Новик А.В., Моисеенко В.М., Новик В.И. Значение плоидности ДНК в определении прогноза диссеминированной меланомы кожи и оценке эффективности лечения интерлейкином-2. Вопросы онкологии. 2007;53(2):158-163 [Novik AV, Moiseenko VM, Novik VI. Significance of DNA ploidy in prognostication of disseminated cutaneous melanoma and assessment of interleukin-2 treatment efficacy. Voprosy onkologii. 2007;53(2):158-163 (In Russ.)].
28. Новик В.И., Здраевская О.Н., Эмануэль В.Л. Анализ морфометрических данных и плоидности ДНК ядер клеток бронхиального эпителия при доброкачественных процессах и различных гистологических формах рака легкого. Клиническая лабораторная диагностика. 2006;(4):40-43 [Novik VI, Zdraevskaia ON, Emanul' VL. Analysis of morphometric data and ploidy of nuclear DNA from the bronchial epithelial cells in benign processes and different histological forms of lung cancer. Klin Lab Diagn. 2006;(4):40-3 (In Russ.)].
29. Головина Л.И. Кольпоскопическая и цитологическая оценка плоских кондилом и их связи с интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1994 [Golovina LI. Colposcopic and cytological evaluation of flat condylomas

- and their association with cervical intraepithelial neoplasia [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 1994 (In Russ.).
30. Голованова В.А. Значение инфицированности вирусом папилломы человека (HPV) в возникновении дисплазии шейки матки у девушек-подростков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 1998 [Golovanova VA. The role of human papillomavirus (HPV) infection in the development of cervical dysplasia in adolescent girls [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 1998 (In Russ.).]
  31. Эллиниди В.Н. Морфология и морфогенез эндометриоидной аденокарциномы тела матки (гистологическое и цитологическое исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2000 [Ellinidi VN. Morphology and morphogenesis of endometrioid adenocarcinoma of the uterine body (histological and cytological study). [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2000 (In Russ.).]
  32. Геворкян В.А. Плоидность как один из прогностических факторов течения заболевания у больных распространенной серозной аденокарциномой яичников. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2006 [Gevorkyan VA. Ploidy as one of the prognostic factors for the course of the disease in patients with advanced serous ovarian adenocarcinoma. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2006 (In Russ.).]
  33. Михетько А.А. Критерии дифференциальной цитоморфологической диагностики рака молочной железы при использовании компьютерной денситоморфометрии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2006 [Mihetko AA. Criteria for differential cyto-morphological diagnosis of breast cancer using computer densitometry. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2006 (In Russ.).]
  34. Сидорук А.А. Клинико-морфологические особенности и проблемы диагностики аденогенных карцином in situ шейки матки. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2009 [Sidoruk AA. Clinical and morphological features and diagnostic challenges of adenogenic carcinoma in situ of the cervix. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2009 (In Russ.).]
  35. Андреева Т.В. Факторы прогноза и лечебная тактика при остеосаркоме у детей и подростков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2014 [Andreeva TV. Prognostic factors and treatment tactics in osteosarcoma in children and adolescents. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2014 (in Russ.).]
  36. Владимировая А.В. Цитоморфологическая диагностика рака молочной железы с использованием современных методов цитологического исследования (денситоморфометрия, иммуноцитохимия). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2016 [Vladimirova AV. Cyto-morphological diagnosis of breast cancer using modern cytological investigation methods (densitometry, immunocytochemistry). [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2016 (In Russ.).]
  37. Беляева С.А. Современные возможности совершенствования методов диагностики рака яичников и его рецидивов. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2018 [Belyaeva SA. Modern advancements in improving the methods of diagnosis of ovarian cancer and its recurrences. [Abstract of Cand. Med. Sc. dissertation]. Saint Petersburg. 2018 (In Russ.).]
  38. Новик В.И., Сидорук А.А., Урманчеева А.Ф., Максимов С.Я. Метод верификации цитологического диагноза карциномы in situ шейки матки при расхождении его с гистологическими данными. Медицинская технология. СПб. 2012:17 [Novik VI, Sidoruk AA, Urmancheeva AF, Maksimov SYa. Verification method of cytological diagnosis of cervical carcinoma in situ in case of discrepancy with histological data. Medical Technology. Saint Petersburg. 2012:17 (In Russ.).]
  39. Новик В.И., Владимировая А.В., Красильникова Л.А., Нефедова А.В. Способы получения, обработки и окраски материала для цитологического исследования. Пособие для врачей. СПб. 2014:38 [Novik VI, Vladimirova AV, Krasilnikova LA, Nefedova AV. Methods of material collection, processing, and staining for cytological examination. A guidebook for physicians. Saint Petersburg. 2014:38 (In Russ.).]
  40. Михетько А.А., Лавринович О.А., Новик В.И. Цитологический скрининг, диагностика и лечение предопухолевых заболеваний и рака шейки матки. Пособие для врачей. СПб. 2017:32 [Mihetko AA, Lavrinovich OA, Novik VI. Cytological screening, diagnosis, and treatment of precancerous lesions and cervical cancer. A guidebook for physicians. Saint Petersburg. 2017:32 (In Russ.).]
  41. Леонов М.Г., Новик В.И., Беляева С.А., Ершова Я.Х.-Б. Цитологическая диагностика рака яичников. Пособие для врачей. Краснодар. 2016:28 [Leonov MG, Novik VI, Belyaeva SA, Ershova YKh-B. Cytological diagnosis of ovarian cancer. A guidebook for physicians. Krasnodar. 2016:28 (In Russ.).]
  42. Михетько А.А., Лавринович О.Е., Новик В.И., и др. Скрининг, цитологическая диагностика и тактика ведения больных с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Учебное пособие. СПб. 2018:76 [Mihetko AA, Lavrinovich OE, Novik VI, et al. Screening, cytological diagnosis, and management of patients with precancerous conditions and cervical cancer. Manual. Saint Petersburg. 2018:76 (In Russ.).]
  43. Новик В.И., Михетько А.А., Артемьева А.С., Рогачев М.В. Метод уточняющей цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с помощью анализа микроизображений. Учебное пособие. СПб. 2021:36 [Novik VI, Mihetko AA, Artemyeva AS, Rogachev MV. Method of refining cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using microimage analysis. Manual. Saint Petersburg. 2021:36 (In Russ.).]
  44. Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб; Ладога. 2012:125 [Novik VI. Screening and differential cyto-morphological diagnosis of cervical cancer. Saint Petersburg; Ladoga. 2012:125 (In Russ.).]
  45. Новик В.И. Цитоморфологическая диагностика новообразований тела матки. СПб, Ладога. 2014:110 [Novik VI. Cyto-morphological diagnosis of neoplasms of the body of the uterus. Saint Petersburg; Ladoga. 2014:110 (In Russ.).]

46. Новик В.И. Атлас цитоморфологической диагностики новообразований кожи. М.: «Книга по требованию». 2017:182 [Novik VI. Atlas of cyto-morphological diagnosis of skin neoplasms. Moscow:The book on demand. 2017:182 (In Russ.)].
47. Новик В.И. Цитоморфологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Атлас. СПб: «Издательские решения». 2022:126 [Novik VI. Cyto-morphological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia of the uterus. Atlas. Saint Petersburg: Publisher Solutions. 2022:126 (In Russ.)].
48. Михетько А.А., Артемьева А.С., Ивко О.В., и др. Эндоскопическая эндосонография с тонкоигольной аспирационной биопсией в диагностике опухолей поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2021;67(3):397-404 [Mihetko AA, Artemyeva AS, Ivko OV, et al. Endoscopic endosonography with fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of pancreatic tumors. Voprosy onkologii. 2021;67(3):397-404 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-3-397-404.
49. Новик В.И., Михетько А.А., Якубо Е.Л., Нефедова А.В., и др. Цитоморфологическая диагностика опухолей средостения и верхних отделов желудочно-кишечного тракта при получении материала с помощью тонкоигольной биопсии под контролем эндосонографии. Новости клинической цитологии России. 2022;26(1):11-15 [Novik VI, Mikhetko AA, Jakubo EL, Nefedova AV, et al. Cytomorphological diagnosis of tumors of mediastinum and the upper gastrointestinal tract at reception of a biological sample via fine-needle biopsy under endosonographic guidance. Russian News of Clinical Cytology. 2022;26(1):11-15 (In Russ.)]. doi:10.24412/1562-4943-2022-1-0002.
50. Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(2):12-20 [Novik VI. Controversial issues in cervical cancer cytological screening (literature review). Tumors of the Female Reproductive System. 2020;16(2):12-20 (In Russ.)]. doi:10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71.
51. Новик В.И. Организационные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Вопросы онкологии 2021;67(5):624-629 [Novik VI. Organizational issues in cytological screening for cervical cancer (literature review). Voprosy Onkologii. 2021;67(5):624-29 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-5-624-629.
52. Новик В.И., Владимиров А.В., Нефедова А.В., Красильникова Л.А. Сравнение результатов традиционной и жидкостной цитологии при проведении скрининга рака шейки матки. Тезисы 4 Международного онкологического форума «Белые ночи 2018». 2018;(82):58 [Novik VI, Vladimirova AV, Nefedova AV, Krasilnikova LA. Comparison of traditional and liquid-based cytology results in cervical cancer screening. Abstracts of the 4th international oncological forum White Nights 2018. 2018;(82):58 (In Russ.)].
53. Безруков А.В., Мишукова А.А. К вопросу об организации цитологического скрининга на рак шейки матки (на примере Московской области). М., 2017:24 [Bezyrukova AV, Mishukova AA. On the organization of cervical cancer cytological screening (on the example of Moscow Region). Moscow,2017:24 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 25.05.2023

Прошла рецензирование 14.06.2023

Принята в печать 15.06.2023

#### Сведения об авторе

*Новик Виктор Иванович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5537-3670>, SPIN-код: 2590-1994, email: [viknov@list.ru](mailto:viknov@list.ru).

*Novik Viktor Ivanovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5537-3670>, SPIN-код: 2590-1994, email: [viknov@list.ru](mailto:viknov@list.ru).



